

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 тромбозопаления 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(2)

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

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

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

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

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

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

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

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

Н.В. 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(2):1–110

Подписано в печать 15.04.2024

Отпечатано в типографии «БИпринт»

Тираж 3000 экз.

Подписной индекс
в объединенном каталоге
«Пресса России» — 70678
<https://www.pressa-ru.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(2)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

FOREIGN MEMBERS OF THE EDITORIAL BOARD

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

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

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

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

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

Егорова О.Н., Тарасова Г.М., Исаева Б.Г., Дацина А.В., Дильманова Д.С., Исаева С.М., Ногаева М.Г., Исаева А.Г., Аманжолова А.С., Сапарбаева М.М., Аташева А.А., Канапина А.Б.

К проблеме дифференциальной диагностики при выявлении антинейтрофильных цитоплазматических антител 7

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Решетняк Т.М., Асеева Е.А., Шумилова А.А., Никишина Н.Ю., Глухова С.И., Шкиреева С.Ю., Лиля А.М.

Эффективность и безопасность применения ингибитора рецепторов интерферона типа I анифролумаба у пациентов с системной красной волчанкой (результаты 6-месячного исследования) 16

Салугина С.О., Федоров Е.С., Торгашина А.В.

CINCA/NOMID – редкий аутовоспалительный синдром в практике ревматолога.
Опыт диагностики, ведения и терапии ингибиторами интерлейкина 1 25

Лиля А.М., Дубинина Т.В., Толкачева Д.Г., Сапожников К.В., Саблева Н.А., Морозова М.А., Пухтинская П.С.

Сравнительный анализ эффективности препаратов сенипрутут (BCD-180) и адалимумаб в терапии активного рентгенологического аксиального спондилоартрита: результаты систематического обзора и скорректированного непрямого сравнения 33

Дубинина Т.В., Лиля А.М., Квасова Е.В., Агафонова Е.М., Андрианова И.А., Иванова Л.В., Юрк Д.В., Гараева Н.А., Акулинушкина Е.Ю., Ведёхина А.Н., Башкова И.Б., Лапина С.А., Грабовецкая Ю.Ю., Семенова Н.Ф., Валькова М.И., Кречикова Д.Г., Мажяева О.С., Виноградова И.Б., Бугрова О.В., Волошенко М.С., Еникеева Г.Р., Имми Е.С., Тимашева Л.Ф., Бисерова Е.Э., Шаймухаметова Л.З., Патрикеева И.М., Баракат А.А., Шестерня П.А., Никитина Н.М., Юпатова М.И., Аношенкова О.Н., Королев М.А., Убшаева Ю.Б., Василенко Е.А., Зонина Е.В., Несмеянова О.Б., Богданова Е.А., Мазуров В.И., Самигуллина Р.Р., Марусенко И.М.

Результаты неинтервенционного многоцентрового исследования тактики ведения пациентов с нерентгенологическим аксиальным спондилоартритом в условиях реальной клинической практики Российской Федерации (NiSpAR) 41

Гордеев А.В., Галушко Е.А., Матьянова Е.В., Пожидаев Е.В., Зоткин Е.Г., Лиля А.М.

Существует ли «почечно-легочный синдром» при ревматоидном артрите? 51

Филатова Е.С., Каратеев А.Е., Шахраманова Е.Л., Гукасян Д.А., Шкиреева С.Ю., Лиля А.М.

Оценка эффективности комплексной анальгетической терапии, включающей комбинацию витаминов группы В, при сочетании остеоартрита и хронической боли в нижней части спины (результаты пилотного открытого клинического исследования) 56

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

Альфакальцидол в клинической практике: фокус на эффективность и безопасность российского воспроизведенного препарата 62

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

Пугач В.А., Буланов Н.М., Шевцова Т.П., Кургиян К.В., Новиков П.И., Моисеев С.В.

Эндокардит Либмана–Сакса: регресс после иммуносупрессивной терапии у пациентки с системной красной волчанкой 70

Асеева Е.А., Покровский Н.С., Соловьев С.К., Николаева Е.В., Никишина Н.Ю., Абдуллин Е.Т., Решетняк Т.М., Зоткин Е.Г., Лиля А.М.

Первый клинический опыт применения селективной плазмасорбции ДНК с использованием сорбционной колонки «НуклеоКор®» при лечении системной красной волчанки 75

Федоров А.С., Савельева Ю.О., Грабовецкая Ю.Ю., Рудюк Л.А., Кучинская Е.М., Костик М.М.

Лекарственная реакция с эозинофилией и системными симптомами (DRESS), вызванная сульфасалазином: описание случая и обзор литературы 81

Никишина Н.Ю., Асеева Е.А., Меснянкина А.А., Соловьев С.К., Столяревич Е.С., Зеленев В.А., Лиля А.М.

Роль повторной биопсии почек у пациентов с волчаночным нефритом (описание клинического случая) 88

ОБЗОРЫ

Каледа М.И., Никишина И.П.

Системная красная волчанка с ювенильным началом: современное состояние проблемы (обзор литературы) 95

Тюрин А.В., Ахиярова К.Э., Ялаев Б.И., Загидуллин Т.С., Хусаинова Р.И.

Новые молекулярные аспекты патогенеза остеопороза – перспективы ранней диагностики и лечения 103

C O N T E N T S

LECTURE

Egorova O.N., Tarasova G.M., Issaeva B.G., Datsina A.V., Dilmanova D.S., Issayeva S.M., Nogaeva M.G., Issaeva A.G., Amanzholova A.S., Saparbayeva M.M., Atasheva A.A., Kanapina A.B.

On the problem of differential diagnosis in the detection of antineutrophil cytoplasmic antibodies 7

ORIGINAL INVESTIGATIONS

Reshetnyak T.M., Aseeva E.A., Shumilova A.A., Nikishina N.Yu., Glukhova S.I., Shkireeva S.Yu., Lila A.M.

Efficacy and safety of the type I interferon receptor inhibitor anifrolumab in patients with systemic lupus erythematosus (results of a 6-month study) 16

Salugina S.O., Fedorov E.S., Torgashina A.V.

CINCA/NOMID is a rare autoinflammatory syndrome in rheumatological practice. Experience of diagnosis, management and therapy with interleukin-1 inhibitors 25

Lila A.M., Dubinina T.V., Tolkacheva D.G., Sapozhnikov K.V., Sableva N.A., Morozova M.A., Pukhtinskaia P.S.

Comparative analysis of the efficacy of seniprutug (BCD-180) and adalimumab in the treatment of active radiographic axial spondyloarthritis: results of a systematic review and matching-adjusted indirect comparison 33

Dubinina T.V., Lila A.M., Kvasova E.V., Agafonova E.M., Andrianova I.A., Ivanova L.V., Yurk D.V., Garaeva N.A., Akulinushkina E.Y., Vedekhina A.N., Bashkova I.B., Lapshina S.A., Grabovetskaya Y.Y., Semenova N.F., Valkova M.I., Krechikova D.G., Mazhaeva O.S., Vinogradova I.B., Bugrova O.V., Voloshenko M.S., Enikeeva G.R., Immis E.S., Timasheva L.F., Biserova E.E., Shaimukhametova L.Z., Patrikeeva I.M., Barakat A.A., Shesternya P.A., Nikitina N.M., Yupatova M.I., Anoshenkova O.N., Korolev M.A., Ubshaeva Y.B., Vasilenko E.A., Zonova E.V., Nesmeyanova O.B., Bogdanova E.A., Mazurov V.I., Samigullina R.R., Marusenko I.M.

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) 41

Gordeev A.V., Galushko E.A., Matyanova E.V., Pozhidaev E.V., Zotkin E.G., Lila A.M.

Is there a “renal-pulmonary syndrome” in rheumatoid arthritis? 51

Filatova E.S., Karateev A.E., Shakhramanova E.L., Ghukasyan D.A., Shkireeva S.Yu., Lila A.M.

Evaluation of the efficacy of complex analgesic therapy, including a combination of B vitamins, in patients with combination of osteoarthritis and chronic non-specific low back pain (results of an open-label pilot clinical trial) 56

Toroptsova N.V., Kozyreva M.V., Dobrovolskaya O.V.

Alfacalcidol in clinical practice: focus on the efficacy and safety of the Russian generic drug 62

CLINICAL OBSERVATIONS

Pugach V.A., Bulanov N.M., Shevtsova T.P., Kurginyan K.V., Novikov P.I., Moiseev S.V.

Libman–Sachs endocarditis: regression after immunosuppressive therapy in a patient with systemic lupus erythematosus 70

Aseeva E.A., Pokrovsky N.S., Soloviev S.K., Nikolaeva E.V., Nikishina N.Yu., Abdullin E.T., Reshetnyak T.M., Zotkin E.G., Lila A.M.

The first clinical experience with selective DNA plasmadsorption using the NucleoCapture Device in the treatment of systemic lupus erythematosus 75

Fedorov A.S., Savelyeva Yu.O., Grabovetskaya Yu.Yu., Rudyuk L.A., Kuchinskaya E.M., Kostik M.M.

Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) caused by sulfasalazine: a case report and literature review 81

Nikishina N.Yu., Aseeva E.A., Mesnyankina A.A., Soloviev S.K., Stolyarevich E.S., Zelenov V.A., Lila A.M.

The role of repeat kidney biopsy in patients with lupus nephritis (case report) 88

REVIEWS

Kaleda M.I., Nikishina I.P.

Systemic lupus erythematosus with juvenile onset: current status of the problem (literature review) 95

Tyurin A.V., Akhiyarova K.E., Yalaev B.I., Zagidullin T.S., Khusainova R.I.

New molecular aspects of the pathogenesis of osteoporosis – perspectives for early diagnosis and treatment 103

К проблеме дифференциальной диагностики при выявлении антинейтрофильных цитоплазматических антител

Егорова О.Н.¹, Тарасова Г.М.¹, Исаева Б.Г.², Дацина А.В.¹, Дильманова Д.С.², Исаева С.М.², Ногаева М.Г.², Исаева А.Г.², Аманжолова А.С.², Сапарбаева М.М.², Аташева А.А.², Канапина А.Б.²

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

²Казахский Национальный Медицинский Университет им. С.Д. Асфендиярова, Алматы

¹Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; ²Республика Казахстан, 050012, Алматы, ул. Толе би, 94

Васкулиты, ассоциированные с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (АНЦА), представляют собой группу системных аутоиммунных заболеваний, характеризующихся некротизирующим поражением стенок преимущественно мелких сосудов и наличием АНЦА к протеиназе 3 или миелопероксидазе. Однако повышение уровня АНЦА может наблюдаться и при других заболеваниях, в том числе аутоиммунных, злокачественных, инфекционных, что затрудняет интерпретацию клинических и лабораторных данных и требует проведения дифференциальной диагностики.

Ключевые слова: антинейтрофильные цитоплазматические антитела; диагностика; ревматические заболевания; идиопатические заболевания легких; онкологические заболевания; аутоиммунная патология печени; лекарственные средства.

Контакты: Ольга Николаевна Егорова; onegorova@yandex.ru

Для ссылки: Егорова ОН, Тарасова ГМ, Исаева БГ, Дацина АВ, Дильманова ДС, Исаева СМ, Ногаева МГ, Исаева АГ, Аманжолова АС, Сапарбаева ММ, Аташева АА, Канапина АБ. К проблеме дифференциальной диагностики при выявлении антинейтрофильных цитоплазматических антител. Современная ревматология. 2024;18(2):7–15. DOI: 10.14412/1996-7012-2024-2-7-15

On the problem of differential diagnosis in the detection of antineutrophil cytoplasmic antibodies

Egorova O.N.¹, Tarasova G.M.¹, Issaeva B.G.², Datsina A.V.¹, Dilmanova D.S.², Issayeva S.M.², Nogaeva M.G.², Issaeva A.G.², Amanzholova A.S.², Saparbayeva M.M.², Atasheva A.A.², Kanapina A.B.²

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow;

²S.D. Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty

¹34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia; ²94, Tole Bi Street, Almaty 050012, Kazakhstan

Vasculitides associated with antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) are a group of systemic autoimmune diseases characterized by necrotizing lesions of the walls of predominantly small vessels and the presence of ANCA against proteinase 3 or myeloperoxidase. However, an increase in ANCA levels can also be observed in other diseases, including autoimmune, malignant and infectious diseases, which complicates the interpretation of clinical and laboratory data and requires a differential diagnosis.

Keywords: antineutrophil cytoplasmic antibodies; diagnostics; rheumatic diseases; idiopathic lung diseases; malignant diseases; autoimmune liver pathology; drugs.

Contact: Olga Nikolaevna Egorova; onegorova@yandex.ru

For reference: Egorova ON, Tarasova GM, Issaeva BG, Datsina AV, Dilmanova DS, Issayeva SM, Nogaeva MG, Issaeva AG, Amanzholova AS, Saparbayeva MM, Atasheva AA, Kanapina AB. On the problem of differential diagnosis in the detection of antineutrophil cytoplasmic antibodies. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2024;18(2):7–15. DOI: 10.14412/1996-7012-2024-2-7-15

Антинейтрофильные цитоплазматические антитела (АНЦА) – гетерогенная группа аутоантител, реагирующих с ферментами цитоплазмы нейтрофилов, включая протеиназу 3 (ПР3), миелопероксидазу (МПО), эластазу, лактоферрин (ЛФ), лактопероксидазу, лизоцим, азурицидин и катепсин G. В зависимости от типа свечения в непрямой реакции иммунофлюоресценции (НРИФ) на фиксированных этанолом

нейтрофилах человека различают две основные разновидности АНЦА – цитоплазматические (цАНЦА) и перинуклеарные (пАНЦА) [1, 2]. Обнаружение цАНЦА и пАНЦА в сыворотке крови наиболее характерно для системных некротизирующих васкулитов сосудов среднего и мелкого калибра – АНЦА-ассоциированных системных васкулитов (ААВ) [3]. Для цАНЦА типичен диффузный цитоплазматический грану-

лярный тип свечения с большей интенсивностью по направлению к ядру нейтрофилов, чем к периферии, они взаимодействуют с ПРЗ и являются высокоспецифичным диагностическим маркером гранулематоза с полиангиитом (ГПА). В свою очередь, пАНЦА присуще гомогенное свечение цитоплазмы по периферии ядра нейтрофилов, они реагируют с МПО и служат важным диагностическим маркером микроскопического полиангиита (МПА) и эозинофильного ГПА (ЭГПА); их также можно обнаружить у пациентов с антителами к другим антигенам, таким как эластаза, катепсин G, ЛФ, лизоцим [1]. Нередко цАНЦА или пАНЦА присутствуют при АНЦА-ассоциированном гломерулонефрите (ГН). Это малоиммунный фокальный и сегментарный некротизирующий ГН, который часто развивается одновременно с другими системными проявлениями ААВ, но встречается и в изолированной форме (см. таблицу). Антигены (ПРЗ или МПО) могут быть иммобилизованы на поверхности твердых носителей напрямую или опосредованно через моноклональное захватывающее антитело либо через якорную молекулу меньшего размера (например, биотин), образуя комплекс с детектирующим антителом. Установлено, что АНЦА могут иметь клиническое, патогенетическое и/или диагностическое значение не только при ААВ, но и при других заболеваниях, включая ревматические (РЗ), онкологические и инфекционные (см. таблицу) [4, 5].

Часто выявление АНЦА при РЗ вызывает диагностические трудности. *Геморрагический васкулит связанный с IgA, или IgA-васкулит* (IgA-V), характеризуется поражением главным образом мелких сосудов кожи, брыжейки и почек, чаще наблюдается в детском возрасте. К числу возможных инициирующих антигенов заболевания относятся вирусы, вызывающие инфекции верхних дыхательных путей, стрептококковая инфекция, лекарства, пищевые продукты, укусы насекомых и иммунизация. Обычно заболевание имеет доброкачественное течение, проявляется пальпируемой пурпурой и артралгиями, но в редких случаях могут отмечаться тяжелые желудочно-кишечные проявления, нефрит и развитие терминальной почечной недостаточности [6]. При IgA-V иногда выявляется повышение уровня АНЦА, которое может ассоциироваться с развитием IgA-нефропатии (IgA-N, см. таблицу). Так, Q. Xiong и соавт. [7] с помощью НРИФ и хемилуминесцентного иммуноанализа протестировали на АНЦА 2864 пациента с IgA-N и только в 2,87% случаев обнаружили эти антитела. Клинические, лабораторные показатели и прогноз у позитивных и негативных по АНЦА пациентов с IgA-N существенно не различались, за исключением более высокой частоты выявления антинуклеарных антител (АНА, иммуноблот) при наличии АНЦА. Позитивность по АНА являлась независимым фактором риска неблагоприятных почечных исходов у АНЦА-позитивных пациентов с IgA-N [6]. У таких больных отмечались более высокие СОЭ ($p=0,032$), уровень СРБ ($p=0,031$) и чаще выявлялись гистологические признаки поражения клубочков почек с фиброзными полумесяцами по сравнению с АНЦА-негативными больными ($p=0,038$).

Заболевание, ассоциированное с образованием антител к базальной мембране клубочков (аБМК; анти-БМК-заболевание), является типичным примером быстро прогрессирующего ГН (БПГН) [5, 8, 9]. За годы или десятилетия до диагностики анти-БМК-заболевания может обнаруживаться низкий уровень АНЦА. Позднее выявляется низкая концентрация аБМК, сохраняющаяся в течение многих лет, а затем резко

возрастающая за несколько недель или месяцев до появления клинических признаков заболевания [10, 11]. Эти данные указывают на то, что АНЦА или их целевые антигены могут стать причиной развития заболеваний, связанных с аБМК, возможно, в результате изменения домена $\alpha 3(IV)$ NC1 коллагена IV типа, что, в свою очередь, вызывает аутоиммунный ответ [12]. Рядом исследователей показано, что до 5–9% АНЦА-позитивных пациентов с ААВ имели аБМК [13]. В то же время у 13–47% пациентов с анти-БМК-заболеванием выявлялись АНЦА [14], в основном к МПО [15, 16]. Эта двойная положительная ассоциация наблюдалась в 21–47% случаев [17]. Пациенты, у которых определяется эта комбинация, имеют более тяжелый клинический фенотип и худший исход заболевания, чем больные с наличием только аБМК [18, 19]. Гистологические изменения почек у пациентов с двойной позитивностью и с позитивностью только по аБМК существенно различаются [20]. Так, у больных с наличием аБМК и АНЦА к МПО при иммуногистохимическом исследовании был обнаружен очаговый некротизирующий серповидный ГН, но без линейного отложения аБМК [20, 21]. Таким образом, биопсия имеет решающее значение для верификации диагноза БПГН. Пациенты, позитивные по аБМК и АНЦА, могут иметь общие клинические особенности, такие как пожилой возраст, внепочечные проявления, низкая предрасположенность к восстановлению функции почек, риск рецидивов, требующий тщательного длительного наблюдения (см. таблицу) [5, 19].

У пациентов с *системной красной волчанкой* (СКВ) иногда выявляются АНЦА, особенно пАНЦА (см. таблицу) [22], которые впервые были зарегистрированы при этом заболевании в начале 1990-х годов [23]. Однако распространенность данного показателя у пациентов с СКВ пока не изучена. Значимо чаще пАНЦА встречаются при волчаночном нефрите (ВН) IV класса [24, 25]. У некоторых пациентов уровень пАНЦА может ассоциироваться с отсутствием поражения внутренних органов [26]. Однако в недавно проведенном исследовании 120 пациентов с СКВ позитивность по пАНЦА определена в 37,5% случаев, в которых значимо чаще имелись ВН ($p=0,046$), высокие значения антител к двуспиральной ДНК (анти-дсДНК), β_2 -микроглобулина в сыворотке крови, СОЭ и индекса активности СКВ (Systemic Lupus Erythromatosis Disease Activity Index, SLEDAI) [27]. F. Yu и соавт. [28] выявили АНЦА к МПО у 21,2% пациентов с СКВ, чаще с ВН. В ретроспективном исследовании случай-контроль АНЦА к МПО были обнаружены до развития клинических признаков ВН и ассоциировались с его прогрессированием [29]. Вместе с тем A. Schnabel и соавт. [30] не наблюдали корреляции АНЦА с каким-либо клиническим проявлением СКВ и уровнем анти-дсДНК. Аналогичные результаты получили и другие исследователи. Так, из 566 пациентов с СКВ АНЦА к МПО и ПРЗ с помощью иммуноферментного анализа (ELISA) были обнаружены только у 9,3 и 1,7% соответственно [31]. Сходные данные получили D. Sen и D.A. Isenberg [26]: при СКВ частота выявления пАНЦА составляла от 14,0 до 31,4%, АНЦА к ПРЗ – от 0 до 12,7% и АНЦА к МПО – от 0 до 23,8%, причем наличие АНЦА к МПО ассоциировалось с лекарственно-индуцированной волчанкой. У пациентов с СКВ, помимо АНЦА к ПРЗ и МПО, могут присутствовать и АНЦА к другим антигенам, например к ЛФ, их частота достигает 14,3% [31]. A. Schnabel и соавт. [30] у 16 из 40 пациентов с СКВ выявили АНЦА к ЛФ, у 8 – к эластазе и у 4 –

к лизоциму. M. Gajic-Veljcic и соавт. [32] показали, что только уровень АНЦА к ЛФ коррелирует с активностью, поражением почек и серологическими маркерами СКВ.

СКВ и ААВ – аутоиммунные заболевания, при которых нередко развивается БПГН, что обусловлено участием в их патогенезе В-клеток, нейтрофилов, нейтрофильных внеклеточных ловушек (neutrophil extracellular traps, NETs), нетоза и комплемента [33–35]. Сочетание у больного двух и более самостоятельных заболеваний, удовлетворяющих существующим критериям диагностики, следует рассматривать в рамках перекрестного синдрома (overlap-синдром). В 2016 г. P.A. Jagot и соавт. [36] при исследовании 3300 случаев системных васкулитов впервые описали 8 пациентов с перекрестным синдромом СКВ-ААВ. Данный синдром чаще наблюдается у женщин с БПГН, поражением суставов, кожи и легких, при этом в крови выявляются как АНЦА к МРО, так и высокий уровень анти-дсДНК, антинуклеарного фактора (определявшегося методом НРИФ на Her2), а также гипоккомплемента [35]. Наличие АНЦА при СКВ следует интерпретировать с осторожностью, принимая во внимание возраст, клинические, лабораторные данные и др. (см. таблицу).

Тестирование на аутоантитела не только улучшает диагностику аутоиммунных заболеваний, но и позволяет стратифицировать риск будущих осложнений. Немногие заболевания демонстрируют это лучше, чем *системная склеродермия* (ССД) и ААВ (см. таблицу). В 22% случаев при ССД выявляются пАНЦА к МПО, в то время как цАНЦА встречаются редко [37–41]. Исследование австралийских авторов [39, 40] показало, что у пациентов с ССД АНЦА к ПРЗ обнаруживались несколько чаще (в 13,8% случаев), чем АНЦА к МРО (в 11,2%). Клиническая симптоматика и прогноз ААВ при ССД зависят от поражения органов, которое проявляется быстропрогрессирующей острой почечной недостаточностью без злокачественной гипертензии, а в некоторых случаях – развитием язвенных дефектов кистей и стоп и кожным васкулитом. При этом только у 1,6% пациентов ССД ассоциируется с ААВ [37, 38]. Перекрестный синдром более характерен для женщин [41] с лимитированной формой ССД, позитивных по АНЦА к МРО [37, 40]. E.C. Derrett-Smith и соавт. [37] проанализировали 2200 пациентов с ССД, и только у 8 (0,4%) из них имелся ААВ, который был связан с ГН и фиброзом легких. Исследование осадка мочи может помочь дифференцировать поражение почек при ААВ и ССД, однако для подтверждения диагноза малоиммунного серповидного ГН необходима биопсия почки. Наличие АНЦА к ПРЗ чаще ассоциируется с интерстициальным заболеванием легких (ИЗЛ) и легочной эмболией, а АНЦА к МПО, – как правило, только с ИЗЛ. Интересно выявление медикаментозно-индуцированных АНЦА или даже развитие перекрестного синдрома ССД-ААВ. Так, на фоне приема D-пенициллина у 6 (19,4%) из 31 пациента с ССД были обнаружены АНЦА к ПРЗ или МПО, что, вероятно, могло способствовать развитию ААВ [38, 40]. U. Arad и соавт. [41] у трети больных ССД с ААВ наблюдали артериальную гипертензию, но ни у одного из них не было признаков злокачественной гипертензии, приводящей к повреждению органов. Микроангиопатическая гемолитическая анемия определялась у 50% больных ССД с ААВ со склеродермическим почечным кризом. Неврологические нарушения в виде множественного мононеврита и периферических невропатий редко регистрируются при ССД,

но встречаются в 15% случаев при перекрестном синдроме [42]. У больных ССД с ААВ значимо чаще выявляются высокие титры антител к негистоновому хромосомному белку Scl-70 [40]. В обсервационных исследованиях отмечалось повышение в 1,6 раза риска смерти у пациентов с сочетанной патологией по сравнению с больными только ССД. Точная причина такого повышения неясна, оно может быть связано с более частым развитием ишемической болезни сердца, тромбоэмболией легочной артерии (ТЭЛА) или поражением других органов. Однако достоверные сравнительные данные о частоте поражения сердца или желудочно-кишечного тракта при ССД и при перекрестном синдроме отсутствуют [40].

Таким образом, АНЦА редко выявляются при ССД, но, вероятно, могут быть признаком неблагоприятного исхода, что требует более тщательного обследования и последующего наблюдения за пациентами.

В 1992 г. E.P. Böttinger и соавт. [43] впервые сообщили о выявлении АНЦА у 63-летней женщины с первичным синдромом Шегрена, или, согласно российской терминологии, *болезнью Шегрена* (БШ) [43]. С тех пор было зарегистрировано 46 случаев сочетания БШ и ААВ преимущественно у женщин (80,4%), средний возраст которых на момент дебюта ААВ составлял $63,5 \pm 4,3$ года [44–46]. У всех больных, кроме двух, БШ была диагностирована одновременно с ААВ или до него, средний интервал между диагнозами – 12 мес. При ААВ преимущественно поражались почки ($n=36$, 79,5%), наиболее часто встречались АНЦА к МПО ($n=37$) [44–46]. С. Coustal и соавт. [44] отметили, что при БШ с ААВ в 79,5% случаев вовлекались почки и выявлялись АНЦА к МПО, а у 41% пациентов имелся синдром Рейно. Ранее была продемонстрирована значимая связь между наличием АНЦА, синдромом Рейно, кожным васкулитом и периферической невропатией у пациентов с БШ [47]. Таким образом, АНЦА к МРО редко обнаруживаются у пациентов с БШ, а их наличие может объясняться более высокой распространенностью внежелезистых проявлений (см. таблицу).

Заболевание, связанное с IgG4, или IgG4-связанное заболевание (IgG4-C3), впервые было признано уникальным в начале 2000-х годов. Оно обусловлено хроническим воспалением и характеризуется лимфоплазмоцитарной инфильтрацией, содержащей IgG4-позитивные плазматические клетки. К числу его типичных проявлений относятся забрюшинный фиброз, периаортит или заболевание почек, связанное с IgG4 [48]. Последнее обычно проявляется как тубулоинтерстициальный нефрит [49]. В 2019 г. ACR (American College of Rheumatology) и EULAR (European Alliance of Associations for Rheumatology) опубликовали классификационные критерии IgG4-C3, позволяющие отличать его от сходных заболеваний, причем одним из критериев исключения является наличие АНЦА [50]. Однако позже появились данные о том, что в 10–30% случаев возможно сочетание IgG4-C3 с ААВ [51, 52]. E. Martin-Nares и G. Hernandez-Molina [53] обнаружили еще более высокую частоту позитивности по АНЦА в клинически гетерогенной когорте из 69 пациентов с IgG4-C3, у которых в 56% случаев были обнаружены АНЦА по данным НРИФ, а в 22% случаев – АНЦА к МПО или ПРЗ при использовании ELISA. Высокая распространенность АНЦА при IgG4-C3 может быть неспецифическим маркером активности В-клеток [54]. Однако наличие АНЦА к МПО или ПРЗ, определенное с помощью ELISA, может указывать на развитие ААВ при IgG4-C3 [55]. F. Danlos и соавт. [51]

провели ретроспективное многоцентровое наблюдательное исследование 18 пациентов, соответствовавших диагностическим критериям ААВ и IgG4-C3. В большинстве случаев выявлялись АНЦА к ПРЗ (n=9), реже – к МПО (n=5). Кроме того, у 78% пациентов был диагностирован ГПА. Эти результаты позволили сделать вывод, что ассоциация IgG4-C3 с ААВ касается в основном случаев ГПА, которые обычно обусловлены АНЦА к ПРЗ. Исследователи предположили, что фолликулярные Т-хелперные клетки могут быть патогенетическим связующим звеном между ААВ и IgG4-C3 [51]. Н.Н.Л. Wu и соавт. [56] недавно опубликовали наблюдение тубулоинтерстициального нефрита, связанного с IgG4, и позитивного по АНЦА к МРО ГН. Авторы обсуждают существование перекрестного синдрома ААВ и IgG4-C3, преимущественно у пациентов с ГПА [51]. Однако, по мнению других исследователей, выделение данного сочетания является ошибочным – все описанные признаки можно объяснить наличием ААВ без IgG4-C3 [57], поскольку инфильтраты IgG4-позитивных плазматических клеток и высокий уровень IgG4 в сыворотке наблюдаются при различных состояниях, таких как ЭГПА, другие эозинофильные нарушения, болезнь Розаи–Дорфмана и мультицентрическая болезнь Кастлемана [58]. Таким образом, если при IgG4-C3 получен положительный результат определения АНЦА с помощью ELISA, следует учитывать в первую очередь клинические и лабораторные признаки ААВ и проводить соответствующее лечение (см. таблицу).

Ревматоидный артрит (РА) характеризуется главным образом наличием суставной патологии, тогда как ААВ – системное аутоиммунное заболевание, обычно с полиорганными деструктивными процессами и неблагоприятным исходом. Описано сочетание ААВ с РА (см. таблицу) [59, 60]. J. Draibe и A.D. Salama [60] сообщили о 29 пациентах с перекрестным синдромом РА и ААВ, у 6 из которых ААВ развился через 10,5 года после верификации диагноза РА. По данным A. Mustila и соавт. [61], у 20% пациентов с РА имеются АНЦА, что чаще ассоциируется с быстрым прогрессированием поражения суставов на ранних стадиях РА [61]. Впервые АНЦА к ПРЗ были описаны у пациентов с синдромом Фелти [62], позже они были обнаружены у 20–40% больных РА, осложненным ревматоидным васкулитом [63]. Некоторые авторы предположили, что уровень АНЦА к ПРЗ при РА может коррелировать с активностью и тяжестью заболевания [61, 64]. Однако такая корреляция не была подтверждена в других исследованиях [65]. I. Kida и соавт. [66] выявили при РА АНЦА к катепсину, эластазе и ЛФ, однако эти результаты не имели клинического значения. Поражение почек является основным признаком ААВ и иногда встречается у пациентов с РА, у которых почечная дисфункция наблюдалась чаще, чем при первичном ГН [59, 67]. Н. Wu и соавт. [68] при обследовании 47 пациентов с РА в 78,7% случаев выявили АНЦА к МПО и в 21,3% – к ПРЗ. Поражение почек у этих больных проявлялось в виде гематурии, умеренной протеинурии и/или почечной недостаточности (в 74,5% случаев), сочеталось с патологией легких (в 51,1%) и кожи (в 8,5%). Наличие АНЦА к МРО – относительно редкая находка при РА. Их определение может быть оправданно у пациентов с РА, имеющих заболевание почек и нефритический осадок в анализе мочи, особенно при выявлении некротизирующего малоиммунного ГН по данным биопсии почки, а также других признаков ААВ (некротизирующий склерит или множественный мононеврит) [4, 5, 56].

В последние три десятилетия накапливается все больше данных об **ИЗЛ**, которое включает в себя множество редких и часто плохо изученных гетерогенных болезней, вызывающих фиброз и/или воспаление легких, и нередко ассоциируется с АНЦА или ААВ (см. таблицу). Впервые об этом сообщили в 1990 г. А.К. Nada и соавт. [69], в 1995 г. в японском ретроспективном исследовании была описана клиническая картина у 46 пациентов, позитивных по АНЦА к МПО, у которых в 43% случаев было диагностировано ИЗЛ [70]. Наличие АНЦА у пациентов с ИЗЛ может быть связано с повышением риска развития ААВ, что требует иного терапевтического подхода. ИЗЛ при ААВ чаще встречается в странах Азии (где его частота при МПА достигает 50%), чем в странах Запада [71, 72]. В когортных исследованиях пациентов с ИЗЛ распространенность АНЦА варьировалась от 7,2 до 15,9% при МПА и от 0 до 3,0% при ГПА [71–73]. M. Sebastiani и соавт. [74] предположили, что легочный фиброз сам по себе может индуцировать выработку АНЦА к МПО в результате разрушения нейтрофилов на фоне хронического воспалительного процесса, и это может обуславливать появление АНЦА после начала ИЗЛ. Легочные симптомы ИЗЛ с АНЦА обычно неспецифичны и включают прогрессирующую одышку и кашель, хотя иногда наблюдаются более явные легочные или внелегочные признаки системного васкулита, такие как кровохарканье и конституциональные симптомы (лихорадка или потеря веса, артралгии, гематурия, поражение кожи или периферическая невропатия) [71–73]. Интересно, что у пациентов с перекрестным синдромом (чаще всего с МПА) нередко встречается повышение СОЭ и уровня СРБ, что нехарактерно для легочного фиброза с изолированным положительным результатом теста на АНЦА [71]. В недавно опубликованном метаанализе продемонстрировано увеличение в 2,9 раза риска смерти при ААВ с ИЗЛ по сравнению с контрольной группой больных с ААВ без ИЗЛ, причем относительный риск смерти при наличии интерстициальной пневмонии был выше, чем при ее отсутствии (соответственно 4,36 и 2,90) [75].

Воспалительные заболевания кишечника – ВЗК (болезнь Крона – БК – и язвенный колит – ЯК) – иммуноопосредованные болезни пищеварительного тракта неизвестной этиологии, характеризующиеся воспалительно-деструктивным поражением стенки кишки и хроническим рецидивирующим течением с развитием системных и внекишечных осложнений [76]. Известно, что нейтрофилы играют важную роль в воспалении кишечника при ВЗК, и появляется все больше доказательств того, что АНЦА могут участвовать в патогенезе ВЗК опосредованно, через NETs [4, 77]. В 1961 г. P. Calabresi и соавт. [78] при исследовании 24 сывороток пациентов с ЯК в 75% случаев обнаружили пАНЦА. Позже было подтверждено, что у пациентов с ВЗК часто выявляются атипичные пАНЦА, антигликановые антитела, например антитела к *Saccharomyces cerevisiae* (ASCA как IgG, так и IgA), и другие антитела, в основном к микробным или дрожжевым пептидам [79]. Наличие и уровень большинства антител, как правило, не связаны с активностью заболевания, однако отражают различные клинические фенотипы БК и ЯК, а также ассоциируются с риском ускоренного прогрессирования, развития осложнений и необходимостью хирургического лечения ВЗК [4, 80, 81]. По данным систематического обзора, ASCA и атипичные пАНЦА обнаруживались соответственно у 29–69% и 6–38% больных БК, 0–29% и 41–73% больных ЯК, 0–23% и 8% пациентов с другими желудочно-кишечными

Л Е К Ц И Я / L E C T U R E

Заболевания с позитивностью по АНЦА, не связанные с ААВ [4–6, 20, 31, 35, 38, 44, 51, 68, 71, 79, 83, 87]
ANCA-positive diseases not associated with ANCA-associated vasculitides [4–6, 20, 31, 35, 38, 44, 51, 68, 71, 79, 83, 87]

Заболевание	Особенности выявления АНЦА
ААВ	АНЦА-тест обязателен для любого пациента с клиническими признаками ААВ
IgA-В	АНЦА встречаются редко (в 2,87% случаев) и могут ассоциироваться со слабоиммунным ГН (IgA-Н), повышением СОЭ, уровня СРБ и АНА (иммуноблот). Определение АНЦА является обязательным при выявлении IgA-Н
Анти-БМК-заболевание	АНЦА к МПО (чаще) и PR3 выявляются в 13–47% случаев. Они позволяют идентифицировать пациентов, которые лучше реагируют на начальную иммуносупрессивную терапию и отличаются большей склонностью к восстановлению функции почек, но могут иметь рецидив и требуют тщательного длительного наблюдения. АНЦА-тестирование является обязательным для любого пациента с анти-БМК-заболеванием
СКВ	АНЦА присутствуют очень редко, преимущественно к МРО, что может быть связано с тяжестью ВН и активностью заболевания. Однако клиническое значение АНЦА при СКВ четко не установлено. Рутинное тестирование на АНЦА не рекомендуется, оно проводится только при выявлении по данным биопсии почки выраженных некротизирующих и серповидных изменений или пролиферативного ВН
ССД	Преобладает позитивность по АНЦА к МРО (0–9,1%), что связано с более высокой распространенностью ИЗЛ, ТЭЛА и смертностью. БПГН у позитивных по АНЦА пациентов с ССД следует дифференцировать от CREST-синдрома. Рутинное тестирование на АНЦА не рекомендуется. Оно показано пациентам с заболеваниями почек при наличии нефритического осадка в моче
БШ	Частота выявления АНЦА к МПО составляет 3%, что связано с более высокой распространенностью внежелезистых проявлений. Тестирование на АНЦА может быть оправданно при наличии заболевания почек или других признаков, указывающих на ААВ
IgG4-C3	При выявлении АНЦА (чаще к PR3) с помощью ELISA следует учитывать клинические и лабораторные признаки ААВ и проводить соответствующее лечение. Рутинное тестирование на АНЦА не рекомендуется
РА	АНЦА выявляются очень редко. Клиническая значимость наличия пАНЦА у значительной части больных РА (16–50%) точно не установлена. Тестирование на АНЦА к МПО (0–4%) может быть оправданно у больных РА при наличии нефритического осадка в моче
ИЗЛ	АНЦА к МПО встречаются в 4–36% случаев, к PR3 – в 2–4%. Развитие ИЗЛ может предшествовать выявлению ААВ, но наличие АНЦА не может влиять на выбор терапии. Определение АНЦА обязательно для любого пациента с идиопатической интерстициальной пневмонией
ВЗК	Выявление АНЦА к PR3 и ASCA может помочь отличить ЯК (у 41–73% больных) от БК (у 6–38%) в случае диагностической неопределенности. Рутинное тестирование не рекомендуется
АИЗП	АНЦА к PR3 часто обнаруживаются при АИГ I типа (в 65–81% случаев), при ПБХ (в 26–67%) и при ПСХ (в 26–94%), но их клиническое или прогностическое значение не установлено. Рутинное тестирование не рекомендуется
ЗНО	Данные, указывающие на причинную связь между ЗНО и ААВ, неубедительны. Однако у некоторых пациентов ее нельзя исключить. Рутинное тестирование не проводится
Терапевтические средства, вакцины	Определение АНЦА может быть полезно у пациентов с некротическим васкулитом кожи, органным поражением и почечной недостаточностью. Рутинное тестирование не рекомендуется

заболеваниями, 0–16% и 0–8% здоровых лиц (см. таблицу). ASCA были более чувствительны и специфичны для БК, а пАНЦА – для ЯК [79]. Примечательно, что гранулематозное воспаление слизистой оболочки кишечника, которое иногда развивается при ГПА и ЭГПА, может имитировать гистологическую картину ВЗК [82].

Аутоиммунные заболевания печени (АИЗП) включают в себя аутоиммунный гепатит (АИГ), первичный склерозирующий холангит (ПСХ) и первичный билиарный холангит, которые характеризуются хроническим воспалением печени, наличием типичных аутоантител, повышением уровня γ -глобулинов и хорошим ответом на иммуносупрессивную терапию. ПАНЦА могут быть единственными аутоантителами, присутствующим при АИГ, преимущественно I типа, при котором определяются гипергаммаглобулинемия, АНА и/или антитела к гладкой мускулатуре [4, 5, 83]. Прогностическая ценность пАНЦА при АИГ остается спорной, но в двух исследованиях высказано предположение, что они могут быть

связаны с рецидивами гепатита или более тяжелой некротической воспалительной активностью [84]. ЦАНЦА редко встречаются при АИГ I типа, а при АИГ II типа (идиопатическое хроническое воспалительное поражение паренхимы печени) АНЦА практически отсутствует [67]. Обнаружение пАНЦА может иметь значение для подтверждения диагноза ювенильного АИГ и исключения заболеваний желчных протоков и кишечника (см. таблицу) [5, 83].

Связь между ААВ и **злокачественными новообразованиями** (ЗНО) остается неясной (см. таблицу). Частота васкулита, ассоциированного со ЗНО, составляет 0,4–4,2% [85]. В ряде исследований показано, что при некоторых солидных опухолях, а также лимфопролиферативных заболеваниях и остром миелоидном лейкозе могут выявляться циркулирующие АНЦА, чаще к PR3 [85, 86]. Более высокий уровень АНЦА и множественное поражение органов позволяют отличить первичный ААВ от васкулита в рамках ЗНО [87]. Иммуносупрессивная терапия ААВ иногда провоцирует ЗНО и в то же

время химиотерапия у пациентов со ЗНО может привести к развитию ААВ [88, 89].

АНЦА к ПРЗ или МПО встречаются и при *рецидивирующем полихондрите* [90], а среди неревматических заболеваний – при *муковисцидозе* [91] и *синдроме холестеринавой атероземблии* [92], что может привести к диагностическим ошибкам.

Различные вирусные, бактериальные, грибковые или протозойные *инфекции* могут имитировать ААВ или развиваться как осложнение на фоне иммуносупрессивного лечения системного васкулита. В то же время инфекции считаются триггером продукции АНЦА, развития ААВ или их рецидивов [93, 94]. Более того, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* или SARS-CoV-2 могут индуцировать возникновение ААВ [94, 95]. Несколько исследований показали, что АНЦА, в основном к ПРЗ, могут присутствовать при инфекционном эндокардите [96], а АНЦА к МПО – при туберкулезе и инфекции SARS-CoV-2 [94, 97].

Применение некоторых *терапевтических средств* ассоциировано с васкулитом мелких сосудов, включая антигипертензивные препараты (пропилтиогурацил, метимазол), антибиотики (цефотаксим, миноциклин, рифампицин), ингибиторы фактора некроза опухоли α (адалimumаб, этанерцепт, инфликсимаб), психоактивные вещества (клозапин, тиори-

дазин), гидралазин, аллопуринол, D-пеницилламин, сульфасалазин [4, 5, 31, 38, 40, 98–100]. Медикаментозно-индуцированный васкулит часто характеризуется высоким уровнем АНЦА к МПО и наличием других аутоантител, таких как АНА. Васкулит, связанный с приемом гидралазина, отличается тяжелым поражением почек [4, 5, 99, 100]. Кокаин, фальсифицированный левамизолом, вызывает особый тип АНЦА-васкулита с двойной позитивностью по АНЦА к ПРЗ и МПО, выраженным некротическим васкулитом кожи и органным поражением [5, 99, 100]. В отдельных публикациях сообщается о выявлении АНЦА с последующим развитием или рецидивом ААВ после вакцинации против гриппа [101] или SARS-CoV-2 [102], а также после терапии препаратами гиалуроновой кислоты [103].

Таким образом, позитивность по АНЦА может наблюдаться при многих заболеваниях и применении некоторых лекарств, что нередко ассоциируется с риском прогрессирования и/или развития осложненных основного заболевания. Очевидна необходимость расширения знаний врачей разных специальностей о многообразии имитаторов АНЦА-васкулита, а также проведения дальнейших исследований с целью совершенствования диагностики и поиска наиболее эффективных методов лечения основного заболевания.

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

1. Van Beers JJBC, Vanderlocht J, Roozendaal C, Damoiseaux J. Detection of anti-neutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) by indirect immunofluorescence. *Methods Mol Biol*. 2019;1901:47-62. doi: 10.1007/978-1-4939-8949-2_4.
2. Csernok EJ, Damoiseaux N, Hellmich RB, et al. Evaluation of automated multi-parametric indirect immunofluorescence assays to detect anti-neutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) in granulomatosis with polyangiitis (GPA) and microscopic polyangiitis (MPA). *Autoimmun Rev*. 2016 Jul;15(7):736-41. doi: 10.1016/j.autrev.2016.03.010. Epub 2016 Mar 9.
3. Mukhtyar C, Flossmann O, Hellmich B, et al. Outcomes from studies of antineutrophil cytoplasm antibody associated vasculitis: a systematic review by the European League Against Rheumatism systemic vasculitis task force. *Ann Rheum Dis*. 2008 Jul;67(7):1004-10. doi: 10.1136/ard.2007.071936. Epub 2007 Oct 2.
4. Ou CC, Wu YC, Chen JP, et al. Association of atypical anti-neutrophil cytoplasmic antibody with comorbidities and outcome in a hospital-based population. *Heliyon*. 2024 Jan 6;10(1):e24105. doi: 10.1016/j.heliyon.2024.e24105.
5. Moiseev S, Cohen Tervaert JW, Arimura Y, et al. 2020 international consensus on ANCA testing beyond systemic vasculitis. *Autoimmun Rev*. 2020 Sep;19(9):102618. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102618. Epub 2020 Jul 12.
6. Li W, Chen R, Chen W, et al. Clinicopathological Features and Outcomes of IgA Nephropathy with Serum Antineutrophil Cytoplasmic Autoantibody Positivity. *Am J Nephrol*. 2023; 54(9-10):416-424. doi: 10.1159/000533982. Epub 2023 Sep 19.
7. Xiong Q, Lin W, Shen C, et al. Coexistence of antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated vasculitis (AAV) and IgA nephropathy. *Immunol Res*. 2023 Feb; 71(1):1-14. doi: 10.1007/s12026-022-09322-8.
8. Sato N, Yokoi H, Imamaki H, et al. Renal-limited vasculitis with elevated levels of multiple antibodies. *CEN Case Rep*. 2017 May; 6(1):79-84. doi: 10.1007/s13730-017-0248-3. Epub 2017 Mar 3.
9. Palha V, Sa A, Pimentel T, et al. A rare case of pulmonary-renal syndrome with triple-seropositive for myeloperoxidase-anti-neutrophil cytoplasm antibody (MPO-ANCA), proteinase 3 (PR3)-ANCA and anti-glomerular basement membrane (GBM) antibodies. *J Med Cases*. 2021 Oct;12(10):405-410. doi: 10.14740/jmc3742.
10. Olson SW, Arbogast CB, Baker TP, et al. Asymptomatic autoantibodies associate with future anti-glomerular basement membrane disease. *J Am Soc Nephrol*. 2011 Oct;22(10):1946-52. doi: 10.1681/ASN.2010090928. Epub 2011 Aug 25.
11. Matsuno S, Itabashi M, Komatsu A, et al. Anti-glomerular basement membrane disease developing 3 years after the development of Sweet syndrome and 1 year after the development of anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a case report. *CEN Case Rep*. 2023 Aug;12(3):259-264. doi: 10.1007/s13730-022-00758-3.
12. Fogo AB, Lusco MA, Najafian B, Alpers CE. AJKD Atlas of Renal Pathology: Anti-Glomerular Basement Membrane Antibody-Mediated Glomerulonephritis. *Am J Kidney Dis*. 2016 Nov;68(5):e29-e30. doi: 10.1053/j.ajkd.2016.09.003.
13. Zhao J, Yang R, Cui Z, et al. Characteristics and outcome of Chinese patients with both antineutrophil cytoplasmic antibody and antiglomerular basement membrane antibodies. *Nephron Clin Pract*. 2007;107(2):c56-62. doi: 10.1159/000107803.
14. McAdoo SP, Pusey CD. Antiglomerular basement membrane disease. *Semin Respir Crit Care Med*. 2018 Aug;39(4):494-503. doi: 10.1055/s-0038-1669413.
15. McAdoo SP, Tanna A, Hruskova Z, et al. Patients double-seropositive for ANCA and anti-GBM antibodies have varied renal survival, frequency of relapse, and outcomes compared to single-seropositive patients. *Kidney Int*. 2017 Sep;92(3):693-702. doi: 10.1016/j.kint.2017.03.014.
16. Van Daalen EE, Jennette JC, McAdoo SP, et al. Predicting outcome in patients with anti-GBM glomerulonephritis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2018 Jan 6;13(1):63-72. doi: 10.2215/CJN.04290417.
17. Segelmark M, Hellmark T. Anti-glomerular basement membrane disease: an update on subgroups, pathogenesis and therapies. *Nephrol Dial Transplant*. 2019 Nov 1;34(11):1826-1832. doi: 10.1093/ndt/gfy327.
18. Levy JB, Hammad T, Couthart A, et al. Clinical features and outcome of patients with both ANCA and anti-GBM antibodies. *Kidney Int*. 2004 Oct;66(4):1535-40. doi: 10.1111/j.1523-1755.2004.00917.x.
19. Gluhovschi C, Gadalean F, Velciov S, et al. Three Diseases Mediated by Different Immunopathologic Mechanisms-ANCA-Associated Vasculitis, Anti-Glomerular Basement Membrane Disease, and Immune Com-

- plex-Mediated Glomerulonephritis-A Common Clinical and Histopathologic Picture: Rapidly Progressive Crescentic Glomerulonephritis. *Biomedicines*. 2023 Nov 6;11(11):2978. doi: 10.3390/biomedicines11112978.
20. Rutgers A, Slot M, van Passen P, et al. Coexistence of anti-glomerular basement membrane antibodies and myeloperoxidase-ANCAs in crescentic glomerulonephritis. *Am. Kidney Dis*. 2005 Aug;46(2):253-62. doi: 10.1053/j.ajkd.2005.05.003.
21. Sadeghi-Alavijeh O, Henderson S, Bass P, et al. Crescentic glomerulonephritis with anti-GBM antibody but no glomerular deposition. *BMC Nephrol*. 2018 Sep 12;19(1):228. doi: 10.1186/s12882-018-1027-x.
22. Petri M, Orbai AM, Alarcyn GS, et al. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheumatol*. 2012 Aug;64(8):2677-86. doi: 10.1002/art.34473.
23. Tervaert JW, Mulder AH, Kallenberg CG. Perinuclear antineutrophil cytoplasmic antibodies (p-ANCA): clinical significance and relation to antibodies against myeloid lysosomal enzymes. *Adv Exp Med Biol*. 1993;336:253-6. doi: 10.1007/978-1-4757-9182-2_37.
24. Chin HJ, Ahn C, Lim CS, et al. Clinical implications of antineutrophil cytoplasmic antibody test in lupus nephritis. *Am. J. Nephrol*. 2000 Jan-Feb;20(1):57-63. doi: 10.1159/000013557.
25. Wang Y, Yu X, Xie X, et al. Clinical features and outcomes of patients with antineutrophil cytoplasmic antibody-positive systemic lupus erythematosus. *Ren Fail*. 2023 Dec;45(1):2235431. doi: 10.1080/0886022X.2023.2235431.
26. Sen D, Isenberg DA. Antineutrophil cytoplasmic autoantibodies in systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2003;12(9):651-8. doi: 10.1191/0961203303lu456rr.
27. Pan Y, He L. Perinuclear anti-neutrophil cytoplasmic antibody in systemic lupus erythematosus indicates more severe condition. *Clin Biochem*. 2021 Mar; 89:38-43. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2020.12.004
28. Yu F, Tan Y, Liu G, et al. Clinicopathological characteristics and outcomes of patients with crescentic lupus nephritis. *Kidney Int*. 2009 Aug;76(3):307-17. doi: 10.1038/ki.2009.136. Epub 2009 Apr 29.
29. Olson SW, Lee JJ, Poirier M, et al. Anti-myeloperoxidase antibodies associate with future proliferative lupus nephritis. *Autoimmune Dis*. 2017;2017:1872846. doi: 10.1155/2017/1872846. Epub 2017 Dec 24.
30. Schnabel A, Csernok E, Isenberg DA, et al. Antineutrophil cytoplasmic antibodies in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1995 May;38(5):633-7. doi: 10.1002/art.1780380509.
31. Galeazzi M, Morozzi G, Sebastiani GD, et al. Anti-neutrophil cytoplasmic antibodies in 566 European patients with systemic lupus erythematosus: prevalence, clinical associations and correlation with other autoantibodies. European Concerted Action on the Immunogenetics of SLE. *Clin Exp Rheumatol*. 1998 Sep-Oct;16(5):541-6.
32. Gajic-Veljic M, Lekic B, Nikolic M. Level and avidity of antineutrophil cytoplasmic antibodies specific to lactoferrin are useful biomarkers in systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol*. 2022 Mar;41(3):709-720. doi: 10.1007/s10067-021-05926-x. Epub 2021 Oct 7.
33. 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.
34. Brilland B, Garnier AS, Chevaller 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.
35. Senda A, Sasai R, Kato K, et al. Involvement of neutrophil extracellular traps in the pathogenesis of glomerulonephritis in a case of systemic lupus erythematosus and antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis overlap syndrome. *CEN Case Rep*. 2022 Aug;11(3):339-346. doi: 10.1007/s13730-021-00682-y. Epub 2022 Jan 13
36. Jarrot PA, Chiche L, Hervier B, et al. Systemic lupus erythematosus and antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis overlap syndrome in patients with biopsy-proven glomerulonephritis. *Medicine (Baltimore)*. 2016 May;95(22):e3748. doi: 10.1097/MD.0000000000003748.
37. Derrett-Smith EC, Nihtyanova SI, Harvey J, et al. Revisiting ANCA-associated vasculitis in systemic sclerosis: clinical, serological and immunogenetic factors. *Rheumatology (Oxford)*. 2013 Oct;52(10):1824-31. doi: 10.1093/rheumatology/kt213. Epub 2013 Jul 5.
38. Clark KE. Review of systemic sclerosis and antineutrophil cytoplasmic antibody vasculitis overlap: Using autoantibodies for a personalised medicine approach. *J Scleroderma Relat Disord*. 2023 Feb;8(1):7-13. doi: 10.1177/23971983221126850.
39. Ruffatti A, Sinico RA, Radice A, et al. Autoantibodies to proteinase 3 and myeloperoxidase in systemic sclerosis. *J Rheumatol*. 2002 May;29(5):918-23.
40. Moxey J, Huq M, Proudman S, et al. Significance of anti-neutrophil cytoplasmic antibodies in systemic sclerosis. *Arthritis Res Ther*. 2019 Feb 14;21(1):57. doi: 10.1186/s13075-019-1839-5.
41. Arad U, Balbir-Gurman A, Doenyas-Barak K, et al. Anti-neutrophil antibody associated vasculitis in systemic sclerosis. *Semin Arthritis Rheum*. 2011 Oct;41(2):223-9. doi: 10.1016/j.semarthrit.2010.11.001. Epub 2011 Feb 1.
42. Quemeneur T, Mouthon L, Cacoub P, et al. Systemic vasculitis during the course of systemic sclerosis: report of 12 cases and review of the literature. *Medicine*. 2013 Jan;92(1):1-9. doi: 10.1097/MD.0b013e31827781fd.
43. Böttinger EP, Niles JL, Collins AB, et al. Antineutrophil cytoplasmic autoantibody-associated vasculitis presenting as Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum*. 1992 Nov;35(11):1373-6. doi: 10.1002/art.1780351120.
44. Coustal C, Guillope B, Serrand C, et al. Sjögren syndrome overlapping with ANCA-associated vasculitis: Four additional cases and systematic literature review. *Autoimmun Rev*. 2022 Jun;21(6):103099. doi: 10.1016/j.autrev.2022.103099. Epub 2022 Apr 19.
45. Pillay SS, Nune A, Manzo C, et al. A case of anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis masquerading as Sjögren syndrome. *Int J Rheum Dis*. 2023 Dec;26(12):2555-2558. doi: 10.1111/1756-185X.14823.
46. Kaynar K, Güvercin B, Sengör A, Mungan S. A case of Sjögren syndrome and antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Reumatismo*. 2023 Jul 17;75(2). doi: 10.4081/reumatismo.2023.1564
47. Font J, Ramos-Casals M, Cervera R, et al. Antineutrophil cytoplasmic antibodies in primary Sjögren's syndrome: prevalence and clinical significance. *Br J Rheumatol*. 1998 Dec;37(12):1287-91. doi: 10.1093/rheumatology/37.12.1287.
48. Zhang W, Stone JH. Management of IgG4-related disease. *Lancet Rheumatol*. 2019 Sep;1(1):e55-e65. doi: 10.1016/S2665-9913(19)30017-7. Epub 2019 Aug 28.
49. Mbengue M, Goumri N, Niang A. IgG4-related kidney disease: pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Clin Nephrol*. 2021 Jun;95(6):292-302. doi: 10.5414/CN110492.
50. Wallace ZS, Naden RP, Chari S, et al. The 2019 American College of Rheumatology/European league against rheumatism classification criteria for IgG4-related disease. *Arthritis Rheumatol*. 2020 Jan;72(1):7-19. doi: 10.1002/art.41120. Epub 2019 Dec 2.
51. Danlos F, Rossi GM, Blockmans D, et al. Antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitides and IgG4-related disease: a new overlap syndrome. *Autoimmun Rev*. 2017 Oct;16(10):1036-1043. doi: 10.1016/j.autrev.2017.07.020. Epub 2017 Aug 2.
52. Sekiguchi H, Horie R, Kanai M, et al. IgG4-related disease: retrospective analysis of one hundred sixty-six patients. *Arthritis Rheumatology*. 2016 Sep;68(9):2290-9. doi: 10.1002/art.39686.
53. Martin-Nares E, Hernandez-Molina G. What is the meaning of ANCA positivity in IgG4-related disease? *Rheumatology (Oxford)*. 2021 Aug 2;60(8):3845-3850. doi: 10.1093/rheumatology/keab124.
54. Bello F. The uncertain meaning of ANCA positivity in IgG4-related disease. *Rheumatology (Oxford)*. 2021 Aug 2;60(8):3492-3493. doi: 10.1093/rheumatology/keab368.
55. Kuske L, Khalifa A, Wibisono A, et al.

- MPO-ANCA-positive granulomatosis with polyangiitis and concurrent IgG4-related disease with periaortitis and tubulointerstitial nephritis: A case report of a new overlap syndrome? *Int J Rheum Dis.* 2023 Sep;26(9):1821-1825. doi: 10.1111/1756-185X.14680
56. Wu HHL, Wang CCY, Woywodt A, Pon-nusamy A. Concurrent presentation of IgG4-related tubulointerstitial nephritis and ANCA MPO crescentic glomerulonephritis. *Clin Nephrol Case Stud.* 2022 Jul 4;10:47-53. doi: 10.5414/CNCS110852. eCollection 2022.
57. Gilani SI, Alexander MP, Nasr SH, et al. Clinicopathologic findings in mass forming ANCA-associated vasculitis. *Kidney Int Rep.* 2022 Sep 29;7(12):2709-2713. doi: 10.1016/j.ekir.2022.09.019. eCollection 2022 Dec.
58. Ferry JA, Klepeis V, Sohani AR, et al. IgG4-related orbital disease and its mimics in a Western population. *Am J Surg Pathol.* 2015 Dec;39(12):1688-700. doi: 10.1097/PAS.0000000000000497.
59. Kurita N, Mise N, Fujii A, et al. Myeloperoxidase-antineutrophil cytoplasmic antibody-associated crescentic glomerulonephritis with rheumatoid arthritis: a comparison of patients without rheumatoid arthritis. *Clin Exp Nephrol.* 2010 Aug;14(4):325-32. doi: 10.1007/s10157-010-0278-z. Epub 2010 Mar 26.
60. Draibe J, Salama AD. Association of ANCA associated vasculitis and rheumatoid arthritis: a lesser recognized overlap syndrome. *Springerplus.* 2015 Feb 14;4:50. doi: 10.1186/s40064-015-0835-8. eCollection 2015.
61. Mustila A, Korpela M, Mstonen J, et al. Perinuclear antineutrophil cytoplasmic antibody in rheumatoid arthritis: a marker of severe disease with associated nephropathy. *Arthritis Rheum.* 1997 Apr;40(4):710-7. doi: 10.1002/art.1780400417.
62. Calabresi P, Edwards EA, Schilling RF. Fluorescent antiglobulin studies in leukopenic and related disorders. *J Clin Invest.* 1959 Nov;38(11):2091-100. doi: 10.1172/JCI103987.
63. Kallenberg CG, Mulder AH, Tervaert JW. Antineutrophil cytoplasmic antibodies: a still-growing class of autoantibodies in inflammatory disorders. *Am J Med.* 1992 Dec;93(6):675-82. doi: 10.1016/0002-9343(92)90202-m.
64. Vasiliauskiene L, Wiik A, Høier-Madsen M. Prevalence and clinical significance of antikeratin antibodies and other serological markers in Lithuanian patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2001 May;60(5):459-66. doi: 10.1136/ard.60.5.459.
65. Vittecoq O, Jouen-Beades F, Krzanowska K et al. Prospective evaluation of the frequency and clinical significance of antineutrophil cytoplasmic and anticardiolipin antibodies in community cases of patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2000 May;39(5):481-9. doi: 10.1093/rheumatology/39.5.481.
66. Kida I, Kobayashi S, Takeuchi K, et al. Antineutrophil cytoplasmic antibodies against myeloperoxidase, proteinase 3, elastase, cathepsin G and lactoferrin in Japanese patients with rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol.* 2011 Feb;21(1):43-50. doi: 10.1007/s10165-010-0356-9. Epub 2010 Sep 28.
67. Gyiis M, Messias A, Carvalho D et al. MPO-ANCA-associated necrotizing glomerulonephritis in rheumatoid arthritis; a case report and review of literature. *J Nephropathol.* 2017 Mar;6(2):58-62. doi: 10.15171/jnp.2017.10. Epub 2016 Oct 27.
68. Wu H, Lu Y, Hu R, et al. Anti-neutrophil cytoplasmic antibody associated vasculitis in patients with rheumatoid arthritis. *BMC Nephrol.* 2022 Apr 22;23(1):155. doi: 10.1186/s12882-022-02788-6.
69. Nada AK, Torres VE, Ryu JH, et al. Pulmonary fibrosis as an unusual clinical manifestation of a pulmonary-renal vasculitis in elderly patients. *Mayo Clin Proc.* 1990 Jun;65(6):847-56. doi: 10.1016/s0025-6196(12)62575-0.
70. Arimura Y, Minoshima S, Tanaka U, et al. Pulmonary involvement in patients with myeloperoxidase specific-antineutrophil cytoplasmic antibody. *Ryumachi Rheum.* 1995 Feb;35(1):46-55.
71. Pella E, Iatrudi F, Sgouropoulou V, et al. Pulmonary involvement in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitides. *Int J Rheum Dis.* 2024 Jan;27(1):e14933. doi: 10.1111/1756-185X.14933.
72. Yamaguchi K, Yamaguchi A, Ito M, et al. Clinical differences among patients with myeloperoxidase-antineutrophil cytoplasmic antibody-positive interstitial lung disease. *Clin Rheumatol.* 2023 Feb;42(2):479-488. doi: 10.1007/s10067-022-06388-5.
73. Steward M, Thould H, Myat Noe Khin A, Gibbons MA. Interstitial Lung Disease and Anti-Neutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis: A Review. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2023 May;43(2):379-388. doi: 10.1016/j.iaac.2023.01.001.
74. Sebastiani M, Manfredi A, Vacchi C, et al. Epidemiology and management of interstitial lung disease in ANCA-associated vasculitis. *Clin Exp Rheumatol.* 2020 Mar-Apr;38 Suppl 124(2):221-231.
75. Matsuda S, Kotani T, Suzuka T, et al. Evaluation of poor prognostic factors of respiratory related death in microscopic polyangiitis complicated by interstitial lung disease. *Sci Rep.* 2021 Jan 15;11(1):1490. doi: 10.1038/s41598-021-81311-7.
76. Шельгин ЮА, Ивашкин ВТ, Ачкасов СИ и др. Клинические рекомендации. Болезнь Крона (K50), взрослые. Колопроктология. 2023;22(3):10-49. [Shelygin YuA, Ivashkin VT, Achkasov SI, et al. Clinical recommendations. Crohn's disease (K50), adults. *Koloproktologiya.* 2023;22(3):10-49. (In Russ.)].
77. Drury B, Hardisty G, Gray RD, Ho GT. Neutrophil Extracellular Traps in Inflammatory Bowel Disease: Pathogenic Mechanisms and Clinical Translation. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol.* 2021;12(1):321-333. doi: 10.1016/j.jcmgh.2021.03.002. Epub 2021 Mar 6.
78. Calabresi P, Thayer WR Jr, Spiro HM. Demonstration of circulating antinuclear globulins in ulcerative colitis. *J Clin Invest.* 1961 Dec;40(12):2126-33. doi: 10.1172/JCI104438.
79. Prideaux L, De Cruz P, Ng SC, Kamm MA. Serological antibodies in inflammatory bowel disease: A systematic review. *Inflamm Bowel Dis.* 2012 Jul;18(7):1340-55. doi: 10.1002/ibd.21903.
80. Andaluchua C, Martinez-Prat L, Bentow C, et al. Clinical Validity of Anti-Proteinase 3 Antibodies in Patients with Inflammatory Bowel Disease: A Short Meta-Analysis. *Diagnostics (Basel).* 2023 Dec 16;13(24):3682. doi: 10.3390/diagnostics13243682.
81. Александрова ЕН, Новиков АА, Лукина ГВ, Парфенов АИ. Клиническое значение антител при воспалительных заболеваниях кишечника. Терапевтический архив. 2021;93(2):228-235. [Aleksandrova EN, Novikov AA, Lukina GV, Parfenov AI. The clinical significance of antibodies in inflammatory bowel diseases. *Terapevticheskii arkhiv.* 2021;93(2):228-235. (In Russ.)].
82. Pagnoux C, Mahr A, Cohen P, Guillevin L. Presentation and outcome of gastrointestinal involvement in systemic necrotizing vasculitides: analysis of 62 patients with polyarteritis nodosa, microscopic polyangiitis, Wegener granulomatosis, Churg–Strauss syndrome, or rheumatoid arthritis-associated vasculitis. *Medicine (Baltimore).* 2005 Mar;84(2):115-128. doi: 10.1097/01.md.0000158825.87055.0b.
83. Beretta-Piccoli BT, Mieli-Vergani G, Vergani D. Autoimmune Hepatitis: Serum Autoantibodies in Clinical Practice. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2022 Oct;63(2):124-137. doi: 10.1007/s12016-021-08888-9
84. De Riva V, Celadin M, Pittoni M, et al. What is behind the presence of antineutrophil cytoplasmic antibodies in chronic liver disease? *Liver Int.* 2009 Jul;29(6):865-70. doi: 10.1111/j.1478-3231.2009.01989.x.
85. Hutson TE, Hoffman GS. Temporal concurrence of vasculitis and cancer: a report of 12 cases. *Arthritis Care Res.* 2000 Dec;13(6):417-23. doi: 10.1002/1529-0131(200012)13:6<417::aid-art13>3.0.co;2-t.
86. Chiao-Chi Ou, Yen-Ching Wu, Jun-Peng, et al. Chen Association of atypical antineutrophil cytoplasmic antibody with comorbidities and outcome in a hospital-based population. *Heliyon.* 2024 Jan 6;10(1):e24105. doi: 10.1016/j.heliyon.2024.e24105.
87. Houben E, Bax WA, van Dam B, et al. Diagnosing ANCA-associated vasculitis in ANCA positive patients: A retrospective analysis on the role of clinical symptoms and the ANCA titre. *Medicine (Baltimore).* 2016 Oct;95(40):e5096. doi:10.1097/MD.0000000000005096.
88. Zhang CY, Miao R, Li W, et al. Lung adenocarcinoma and sequential antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a case report. *J Int Med Res.* 2021 Feb;49(2):

Л Е К Ц И Я / L E C T U R E

300060521993319. doi: 10.1177/0300060521993319.
89. Quack H, Erpenbeck L, Wolff HA, et al. Oxaliplatin-induced leukocytoclastic vasculitis under adjuvant chemotherapy for colorectal cancer: two cases of a rare adverse event. *Case Rep Oncol*. 2013 Dec 11;6(3):609-15. doi: 10.1159/000357166.
90. Mattiassich G, Egger M, Semlitsch G, Rainer F. Occurrence of relapsing polycondritis with a rising cANCA titre in a cANCA-positive systemic and cerebral vasculitis patient. *BMJ Case Rep*. 2013 Feb 15;2013:bcr2013008717. doi: 10.1136/bcr-2013-008717.
91. Iwuiji K, Kanu A, Stroever S, et al. Clinical significance of BPI-ANCA in patients with cystic fibrosis: a single center prospective study. *Sci Rep*. 2023 Oct 24;13(1):18138. doi: 10.1038/s41598-023-45273-2.
92. Alqurashi AS, Aly MH, Mohammed A, et al. Dermatological Lesions of Cholesterol Syndrome and Kaposi Sarcoma Mimic Primary Systemic Vasculitis: Case report study. *Sultan Qaboos Univ Med J*. 2023 May;23(2):256-258. doi: 10.18295/squmj.2.2022.018.
93. Konstantinov KN, Ulff-Møller CJ, Tzamaloukas AH. Infections and antineutrophil cytoplasmic antibodies: triggering mechanisms. *Autoimmun Rev*. 2015 Mar;14(3):201-3. doi: 10.1016/j.autrev.2014.10.020.
94. Banjongjit A, Thammathiwat T, Townamchai N, Kanjanabuch T. SARS-CoV-2 infection associated with antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated glomerulonephritis (ANCA-GN): a systematic review and two case reports. *J Nephrol*. 2024 Jan;37(1):53-63. doi: 10.1007/s40620-023-01777-8. Epub 2023 Nov 6.
95. Schaap CM, Krol RM, Remmelts HFF, et al. The effect of nasal *Staphylococcus aureus* colonization and antibiotic treatment on disease activity in ANCA-associated vasculitis: a retrospective cohort study in the Netherlands. *Rheumatol Int*. 2023 Mar;43(3):467-475. doi: 10.1007/s00296-022-05228-8.
96. Van Gool IC, Kers J, Bakker JA, et al. Antineutrophil cytoplasmic antibodies in infective endocarditis: a case report and systematic review of the literature. *Clin Rheumatol*. 2022 Oct;41(10):2949-2960. doi: 10.1007/s10067-022-06240-w.
97. Huan G, Yang G, Xiao-Yu Q, et al. Antineutrophil cytoplasmic antibodies in Chinese patients with tuberculosis. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2018 Jul-Aug;51(4):475-478. doi: 10.1590/0037-8682-0400-2017.
98. Culerrier J, Nguyen Y, Karadag O, Bilge SY. Characteristics and outcome of ANCA-associated vasculitides induced by anti-thyroid drugs: a multicenter retrospective case-control study. *Rheumatology (Oxford)*. 2023 Jun 24;kead319. doi: 10.1093/rheumatology/kead319
99. Geetha D, Jefferson JA. ANCA-Associated Vasculitis: Core Curriculum 2020. *Am J Kidney Dis*. 2020 Jan;75(1):124-137. doi: 10.1053/j.ajkd.2019.04.031.
100. Yaseen K, Nevares A, Tamaki H. A Spotlight on Drug-Induced Vasculitis. *Curr Rheumatol Rep*. 2022 Nov;24(11):323-336. doi: 10.1007/s11926-022-01088-0
101. Seida I, Seida R, Elsalti A, Mahroum N. Vaccines and Autoimmunity-From Side Effects to ASIA Syndrome. *Medicina (Kaunas)*. 2023 Feb 14;59(2):364. doi: 10.3390/medicina59020364
102. Nune A, Durkowski V, Pillay SS, et al. New-Onset Rheumatic Immune-Mediated Inflammatory Diseases Following SARS-CoV-2 Vaccinations until May 2023: A Systematic Review. *Vaccines (Basel)*. 2023 Oct 8;11(10):1571. doi: 10.3390/vaccines11101571
103. Wátad A, Quaresma M, Bragazzi NL, et al. The autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants (ASIA)/Shoenfeld's syndrome: descriptive analysis of 300 patients from the international ASIA syndrome registry. *Clin Rheumatol*. 2018 Feb;37(2):483-493. doi: 10.1007/s10067-017-3748-9.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

10.02.2024/15.03.2024/17.03.2024

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья подготовлена в рамках научно-исследовательской работы (№/№ государственных заданий РК 122040400024-7) и международного научного сотрудничества ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» (Россия) с Казахским Национальным Медицинским Университетом им. С.Д. Асфендиярова (Казахстан).

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 research work (№/№ of state assignments of the Republic of Kazakhstan 122040400024-7) and international scientific collaboration of V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology and S.D. Asfendiyarov Kazakh National Medical University.

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.

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

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

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

Дацина А.В. <https://orcid.org/0000-0003-3051-219X>

Дильманова Д.С. <https://orcid.org/0000-0001-9482-1878>

Исаева С.М. <https://orcid.org/0000-0002-0020-8464>

Ногаева М.Г. <https://orcid.org/0000-0003-1182-5967>

Исаева А.Г. <https://orcid.org/0000-0002-6105-7559>

Аманжолова А.С. <https://orcid.org/0000-0002-7539-9736>

Сапарбаева М.М. <https://orcid.org/0000-0002-6105-7559>

Аташева А.А. <https://orcid.org/0000-0002-9825-9461>

Канапина А.Б. <https://orcid.org/0009-0009-9244-6731>

Эффективность и безопасность применения ингибитора рецепторов интерферона типа I анифролумаба у пациентов с системной красной волчанкой (результаты 6-месячного исследования)

Решетняк Т.М.^{1,2}, Асеева Е.А.¹, Шумилова А.А.¹, Никишина Н.Ю.¹, Глухова С.И.¹, Шкиреева С.Ю.¹, Лиля А.М.^{1,2}

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

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

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

Цель исследования – оценить эффективность и безопасность ингибитора рецепторов интерферона типа I анифролумаба (АФМ, Сафнело®) у пациентов с системной красной волчанкой (СКВ) в реальной клинической практике в течение 6 мес лечения.

Материал и методы. В проспективное 6-месячное исследование включен 21 пациент с СКВ, соответствовавший критериям SLICC 2012 г., преимущественно женщины (n=17, 81%), медиана возраста – 31 [27; 46] год, длительности заболевания – 9 [6,0; 11,0] лет. У всех пациентов исследовали стандартные лабораторные и иммунологические маркеры СКВ. Для определения активности СКВ использовалась SLEDAI-2K, степени выраженности кожно-слизистого синдрома – CLASI. Оценку повреждения органов проводили с помощью индекса повреждения (ИП) SLICC/ACR. Через 6 мес оценивалась частота низкой активности по LLDAS.

Результаты и обсуждение. На момент включения в исследование медиана SLEDAI-2K составляла 8 [6,0; 10,0], среднее значение CLASI – 8,6±8,2, у 81% пациентов наблюдались изменения кожи и слизистых оболочек, у 66% – неэрозивный полиартрит и во всех случаях – высокая иммунологическая активность. У 86% пациентов выявлены различные необратимые повреждения органов. ИП составлял в среднем 2,2±1,5. К началу терапии АФМ все больные получали глюкокортикоиды (ГК) в средней дозе 10,7±5,6 мг/сут, у 52% пациентов их доза была >10 мг/сут, 76% пациентов продолжили прием гидроксихлорохина, 33% – иммуносупрессантов. На фоне терапии АФМ отмечалась значительная положительная динамика. Через 3 мес CLASI составил в среднем 1,2±4,1, через 6 мес – 0,3±1,2 (p<0,0001). Наблюдалось статистически значимое снижение SLEDAI-2K. После 3 мес лечения его медиана уменьшилась с 8 [6,0; 10,0] до 2 [2,0; 4,0] (p<0,0001), через 6 мес это улучшение сохранялось. После 6 мес лечения критериям низкой активности заболевания LLDAS соответствовали 13 (62%) из 21 пациента. Значимое снижение уровня антител к двуспиральной ДНК отмечено через 3 мес и сохранялось через 6 мес после начала лечения. В целом по группе за время наблюдения не отмечено статистически значимого изменения уровня фракций комплемента. Не выявлено нарастания числа необратимых повреждений органов (ИП – в среднем 2,2±1,5). Уже через 3 мес лечения зафиксировано статистически значимое уменьшение дозы ГК в среднем с 10,7±5,6 до 7,5±4,0 мг/сут (p<0,01), а через 6 мес – до 5,2±2,1 мг/сут (p<0,001). Инфузионных реакций не наблюдалось ни в одном случае. У 9 (42%) из 21 больного выявлены нежелательные явления, в основном герпетическая инфекция различной выраженности, преимущественно после 1–3-й инфузии. Тяжелый опоясывающий герпес наблюдался в 1 случае, в связи с чем препарат был отменен. **Заключение.** Ежемесячное внутривенное капельное введение АФМ в дозе 300 мг является высокоэффективным методом лечения активной СКВ с наличием аутоантител у пациентов с недостаточным ответом на стандартную терапию при относительно хорошем профиле безопасности.

Ключевые слова: системная красная волчанка; рецепторы интерферона; интерферон α; анифролумаб.

Контакты: Татьяна Магомедалиевна Решетняк; reshetnyak.tatjana@yandex.ru

Для ссылки: Решетняк ТМ, Асеева ЕА, Шумилова АА, Никишина НЮ, Глухова СИ, Шкиреева СЮ, Лиля АМ. Эффективность и безопасность применения ингибитора рецепторов интерферона типа I анифролумаба у пациентов с системной красной волчанкой (результаты 6-месячного исследования). Современная ревматология. 2024;18(2):16–24. DOI: 10.14412/1996-7012-2024-2-16-24

Efficacy and safety of the type I interferon receptor inhibitor anifrolumab in patients with systemic lupus erythematosus (results of a 6-month study)

Reshetnyak T.M.^{1,2}, Aseeva E.A.¹, Shumilova A.A.¹, Nikishina N.Yu.¹, Glukhova S.I.¹, Shkireeva S.Yu.¹, Lila A.M.^{1,2}

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

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

Objective: to evaluate the efficacy and safety of the type I interferon (IFN) receptor inhibitor anifrolumab (AFM, Safnelo®) in patients with systemic lupus erythematosus (SLE) in real-life clinical practice over an observation period of 6 months.

Material and methods. The prospective 6-month study included 21 patients with SLE fulfilling the 2012 SLICC criteria, predominantly women ($n=17,81\%$), median age – 31 [27; 46] years, disease duration – 9 [6.0; 11.0] years. Standard laboratory values and immunological markers of SLE were examined in all patients. The SLEDAI-2K index was used to determine the activity of SLE, and the severity of the mucocutaneous syndrome was assessed using the Cutaneous Lupus Disease Area and Severity Index (CLASI) index. Organ damage was assessed using the SLICC/ACR Damage Index (DI). After 6 months, the achievement of low activity was assessed according to the Lupus Low Disease Activity State (LLDAS) index

Results and discussion. At the time of inclusion in the study, the mean SLEDAI-2K activity index for the group was 8 [6.0; 10.0] points, the median CLASI index – 8.6 ± 8.2 points, 81% of patients had skin and mucosal lesions, 66% had non-erosive polyarthritis, and high immunological activity was observed in all cases. Various irreversible organ damage was observed in 86 of patients. The average DI was 2.2 ± 1.5 points. At the start of AFM therapy, all patients received glucocorticoids (GCs) at a mean dose of 10.7 ± 5.6 mg/day, 52% of patients received a dose above 10 mg/day, 76% of patients continued to take hydroxychloroquine, and 33% of patients took immunosuppressants. Significant positive dynamics were observed with AFM therapy. The average CLASI index for the group after 3 months of treatment was 1.2 ± 4.1 points, after 6 months – 0.3 ± 1.2 points ($p<0.0001$). The SLEDAI-2K index fell significantly in the group on average from 8 [6.0; 10.0] to 2 [2.0; 4.0] points from the 3rd month of treatment ($p<0.0001$) and remained at the same level after 6 months. At month 6 of treatment, 13 (62%) of 21 patients met the LLDAS criteria for low disease activity. After the 3rd month of treatment, a significant decrease in antibodies against dsDNA was observed, which persisted for 6 months after the start of treatment. In the group as a whole, there were no significant changes in complement fractions values during the observation period. There was no increase in irreversible organ damage (DI – mean 2.2 ± 1.5 points). The mean daily dose of GCs was significantly reduced from 10.7 ± 5.6 mg/day to 7.5 ± 4.0 mg/day ($p<0.01$) by the 3rd month and to 5.2 ± 2.1 ($p<0.001$) by the 6th month of treatment. No infusion reactions were observed in any case. Adverse events occurred in 9 (42%) out of 21 patients, mainly herpes infections of varying severity, mainly after the 1st to 3rd infusions. In one case, severe herpes zoster was observed, so the drug was discontinued.

Conclusion. At a dose of 300 mg intravenously monthly AFM is a highly effective drug with a relatively good safety profile in patients with active SLE in whom autoantibodies are present and who do not respond adequately to standard therapy.

Keywords: systemic lupus erythematosus, interferon receptors, interferon alfa, anifrolumab

Contact: Tatiana Magomedalievna Reshetnyak; reshetnyak.tatjana@yandex.ru

For reference: Reshetnyak TM, Aseeva EA, Shumilova AA, Nikishina NYu, Glukhova SI, Shkireeva SYu, Lila AM. Efficacy and safety of the type I interferon receptor inhibitor anifrolumab in patients with systemic lupus erythematosus (results of a 6-month study). *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2024;18(2):16–24. DOI: 10.14412/1996-7012-2024-2-16-24

Системная красная волчанка (СКВ) – системное ауто-иммунное ревматическое заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся гиперпродукцией органонеспецифических аутоантител к различным компонентам клеточного ядра и развитием иммуновоспалительного повреждения внутренних органов [1]. В настоящее время все большее внимание уделяется участию нарушений регуляции синтеза интерферона (ИФН) типа I (ИФН α и ИФН β) в патогенезе этого сложного, гетерогенного заболевания [2–6]. В соответствии с молекулярной характеристикой гиперпродукция ИФН типа I при заболеваниях человека получила название «генный автограф ИФН типа I» (Type I IFN gene signature, IFNGS) [7, 8]. Гиперпродукция ИФН типа I при СКВ ассоциируется с развитием таких проявлений, как лихорадка, усталость, плеврит, гематологические нарушения (анемия, нейтропения, лимфопения, тромбоцитопения), поражение кожи и слизистых оболочек, миалгии, полиартралгии, полиартрит, волчаночный нефрит, изменения со стороны центральной нервной системы (головная боль) [9–13]. Все 17 субтипов ИФН типа I связываются с общим гетеродимерным рецепторным комплексом (Interferon- α/β receptor, IFNAR), состоящим из ИФН α -рецептора (IFNAR1) и ИФН β -рецептора (IFNAR2) [3]. С учетом этих данных ИФН типа I и его рецепторы в настоящее время считаются мишенями для препаратов, которые могут использоваться в лечении СКВ [14–16]. Таким препаратом является анифролумаб (АФМ, Сафнело®) – человеческое моноклональное антитело IgG1 κ , продуцируемое в клетках миеломы мыши (NS0) с помощью технологии рекомбинантной ДНК, связывающееся с клеточным рецептором для

ИФН α (IFNAR1) с высокой аффинностью и специфичностью [17, 18]. К настоящему времени в мире проведено четыре рандомизированных клинических исследования эффективности и безопасности АФМ у пациентов с СКВ: MUSE (II фаза) [19], TULIP-1 [20], TULIP-2 [21] и TULIP-LTE (III фаза) [22]. На основании результатов этих исследований АФМ был зарегистрирован для использования у пациентов с умеренной и высокой активностью СКВ.

В Российской Федерации АФМ зарегистрирован 27 февраля 2023 г. в качестве дополнительной терапии для лечения взрослых пациентов с активной среднетяжелой и тяжелой СКВ при наличии аутоантител и недостаточном ответе на стандартную терапию [23]. АФМ был предоставлен ряду ревматологических центров Москвы, Санкт-Петербурга, Оренбурга, Новосибирска, Саратова, Волгограда и Ростова-на-Дону по программе раннего доступа. Всего в настоящее время в нашей стране лечение АФМ получили 48 пациентов с СКВ, почти половина из которых ($n=21$) наблюдается в ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» (НИИР им. В.А. Насоновой).

После этапа международных клинических испытаний целью настоящего исследования стала оценка эффективности и безопасности 6-месячной терапии ингибитором рецепторов ИФН типа I АФМ (Сафнело®) у пациентов с СКВ в реальной клинической практике НИИР им. В.А. Насоновой.

Материал и методы. АФМ был предоставлен НИИР им. В.А. Насоновой по программе раннего доступа. «Исследовательская программа по изучению эффективности и безо-

пасности препарата АФМ у взрослых пациентов со средне-тяжелой и тяжелой СКВ» была одобрена локальным этическим комитетом НИИР им. В.А. Насоновой 8.09 2022 г. (протокол заседания №17). Всего в НИИР им. В.А. Насоновой в исследование включен 21 пациент с достоверной СКВ, соответствовавший критериям SLICC (Systemic Lupus International Collaborating Clinics) 2012 г. [24] и подписавший информированное согласие на участие в исследовании. Больные наблюдались в течение 6 мес.

Критерии включения: значение SLEDAI-2K (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index-2000) >5 баллов и/или высокие показатели CLASI (Cutaneous Lupus Disease Area and Severity Index); выраженные иммунологические нарушения; высокий индекс повреждения (ИП) SLICC/ACR (American College of Rheumatology); непереносимость/неэффективность предшествующей стандартной терапии; невозможность снизить дозу глюкокортикоидов (ГК) до рекомендованной (5 мг/сут).

Критерии невключения: активный волчаночный нефрит и поражение нервной системы (поскольку по этим показателям АФМ не зарегистрирован); рецидивирующие вирусные инфекции, в том числе герпетическая, цитомегаловирусная, наличие вируса иммунодефицита человека, вирусов гепатита В и С, вируса Эпштейна–Барр; сопутствующая онкологическая патология; тяжелое течение COVID-19 в анамнезе; применение любых живых вакцин в течение 8 нед до подписания информированного согласия; наличие активного туберкулеза и латентной инфекции; беременность.

У всех пациентов на момент включения, через 3 и 6 мес оценивались активность заболевания по SLEDAI-2K [25], степень выраженности кожно-слизистых изменений по CLASI [26, 27], необратимые повреждения органов по ИП [28], а также сопутствующая терапия. SLEDAI-2K, равный 0, соответствовал отсутствию активности СКВ, от 1 до 5 – низкой, от 6 до 10 – средней, от 11 до 19 – высокой и >20 – очень высокой активности [25]. CLASI от 0 до 9 расценивался как легкое, от 10 до 20 – как умеренное и от 21 до 70 – как тяжелое поражение кожи [27]. До включения в исследование и в процессе наблюдения проводилось стандартное лабораторное исследование, включавшее общий анализ крови и мочи, определение иммунологических маркеров СКВ: антител к двуспиральной ДНК (анти-дсДНК), антиглюклярного фактора (АНФ) на клетках Her2, C3- и C4-компонентов комплемента, IgM- и IgG-антител к кардиолипину, IgM- и IgG-антител к β_2 -гликопротеину 1.

После 6 мес наблюдения осуществлялась оценка частоты достижения низкой степени активности волчанки (Lupus Low Disease Activity State, LLDAS), которая включала: SLEDAI-2K ≤ 4 балла, без активности в основных системах органов, отсутствие новых признаков активности заболевания по сравнению с предыдущей оценкой, ежедневную дозу преднизолона (или его эквивалента) $\leq 7,5$ мг/сут, стабильные дозы цитостатиков или генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) [29].

Антифосфолипидный синдром (АФС) диагностировался с использованием международных классификационных критериев [30], синдром Шегрена – на основании российских рекомендаций 2001 г. [31]. Признаками, подтверждающими диагноз синдрома Шегрена, были жалобы на сухость во рту и/либо в глазах, и/или наличие рецидивирующего паротита в анамнезе, и/или выявление АНФ, ревматоидного фактора,

и/или антител к цитоплазматическому антигену Ro/SSA (анти-Ro/SSA).

Статистический анализ. При нормальном распределении определяли среднее (M) и стандартное отклонение (σ), при распределении, отличном от нормального, – медиану и интерквартильный интервал (Me [25-й; 75-й перцентили]). Проверка соответствия распределения показателей нормальному закону проводилась по величине коэффициентов асимметрии и эксцесса и критерия Колмогорова–Смирнова. Если распределение величин отличалось от нормального, применялся критерий Вилкоксона. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

В табл. 1 представлена характеристика пациентов с СКВ, получавших АФМ. Преобладали женщины, соотношение женщин и мужчин составляло 17 (81%)/4 (19%), медиана возраста – 31 [27; 46] год, длительности заболевания – 9 [6,0; 11,0] лет.

На момент включения в исследование медиана SLEDAI-2K составила 8 [6,0; 10,0] (см. табл. 1). Среди клинических проявлений СКВ преобладали изменения кожи и слизистых оболочек (81%), CLASI составлял в среднем $8,6 \pm 8,2$. У 48% пациентов выявлены признаки острой кожной красной волчанки (ОККВ), такие как эритема-«бабочка», множественные эритематозные высыпания, макулопапулезная сыпь, у 24% – сочетание ОККВ с хронической кожной красной волчанкой (ХККВ, в том числе с панникулитом, капилляритом, дискоидной красной волчанкой), у 9% – проявления подострой кожной красной волчанки (ПККВ) и у 5% – ХККВ в виде дискоидных высыпаний. Практически у половины пациентов к началу лечения отмечалась нерубцовая алоpecia (диффузная или очаговая), у 33% – язвенный стоматит. Неэрозивный полиартрит различной степени выраженности имелся в 66% случаев, у 4 (19%) пациентов он стал основным показанием для включения в исследование, кожные проявления заболевания при этом отсутствовали. Кроме того, выявлены: серозит (плеврит, перикардит) у 24% больных, гематологические нарушения (гемолитическая анемия, лейкопения, лимфопения) у 43%, мочевого синдром (суточная протеинурия до 0,5 г/л и/или мочевого осадок – лейкоциты/эритроциты/цилиндры до 5 в поле зрения при отсутствии мочевой инфекции) у 14%. Все пациенты имели выраженные иммунологические нарушения. Высокие титры АНФ обнаружены у 66% больных, повышение уровня анти-дсДНК – у 66%, анти-Ro/SSA – у 38%, антифосфолипидных антител – у 19%, гипокомплементемия по C3 и C4 – у 43%, положительная реакция Кумбса при отсутствии гемолитической анемии – у 14%. АФС был диагностирован у 14% пациентов, синдром Шегрена – у 43% (паренхиматозный паротит – у 29%, сухой кератоконъюнктивит – у 24%).

У 86% пациентов выявлены различные необратимые повреждения органов (см. табл. 1). ИП составлял в среднем $2,2 \pm 1,5$. В структуре необратимых повреждений органов преобладали катаракта ($n=12$, 57%) и изменения сетчатки ($n=9$, 43%); реже встречались асептический некроз, артропатия Жаку, обширное рубцевание кожи и тромбозы ($n=3$, 14%), остеопороз и сахарный диабет ($n=2$, 10%). Были единичные наблюдения развития когнитивных нарушений, инсульта, инфаркта миокарда, легочной гипертензии и легочного фиброза, рубцовой алоpecia.

На протяжении болезни все пациенты получали гидро-

ксихлорохин (ГКХ), 20 (95%) больных – ГК в различных дозах (от 5 до 60 мг/сут.). В 66% случаев (n=14) использовались иммуносупрессанты, включая циклофосфан, мофетила микофенолат (ММФ), азатиоприн, метотрексат (МТ), которые отменяли по причине неэффективности или плохой переносимости. Терапия ГИБП (ритуксимаб, белиму-маб, двойная анти-В-клеточная терапия) и ингибитором Янус-киназ (барлицитиниб) ранее назначалась 33% пациентам, при этом отмечалось развитие вторичной неэффективности или нежелательных явлений (НЯ). К началу терапии АФМ все больные получали ГК в средней дозе 10,7±5,6 мг/сут, у 52% пациентов их доза была >10 мг/сут. Одной пациентке с волчаночным панникулитом ГК были назначены впервые. Лишь 76% больных смогли принимать ГКХ, у 24% он был отменен из-за ангиопатии сетчатки или развития аллергической реакции. Лечение иммуносупрессантами продолжали 33% пациентов, непрямыми антикоагулянтами в связи с АФС или тромбозом в анамнезе – 19%. Более развернутое описание когорты пациентов, включенных в исследование в НИИР им. В.А. Насоновой, представлено нами ранее [32]. К стандартной терапии СКВ всем больным был добавлен АФМ, который вводился в дозе 300 мг внутривенно капельно ежемесячно в течение 6 мес.

Результаты

Влияние АФМ на проявления красной кожной волчанки. Отмечено быстрое уменьшение различных проявлений красной кожной волчанки. Значимый регресс кожных изменений наблюдался уже через 1 мес после начала терапии. После 3 мес лечения остаточные кожные проявления зафиксированы лишь у 5 из 17 пациентов, имевших исходно поражение кожи, причем CLASI у 3 из них составил 3, у 1 – 4 и у 1 – 19. В среднем через 3 мес CLASI уменьшился до 1,2±4,1, а через 6 мес – до 0,3±1,2 (рис. 1; p<0,0001). Кожные проявления СКВ после 6 мес лечения оставались у 2 из 17 пациентов, CLASI у них составлял 1 и 5 баллов. Более длительно регрессировали дискоидные кожные изменения и алопеция. Остаточные явления алопеции после 6 мес лечения сохранялись у 4 из 10 пациентов. Более быстро купировались проявления ОККВ и ПККВ, язвенный стоматит, хейлит.

Влияние АФМ на активность заболевания (по SLEDAI-2K) и возможность достижения низкой активности по LLDAS. На фоне терапии регистрировалось статистически значимое

Таблица 1. Характеристика пациентов (n=21)
Table 1. Characteristics of patients (n=21)

Показатель	Значение
Возраст, годы, Me [25-й; 75-й перцентили]	31 [27; 46]
Пол: женщины/мужчины, n (%)	17 (81)/4 (19)
Длительность болезни, годы, Me [25-й; 75-й перцентили]	9 [6,0; 11,0]
SLEDAI-2K, Me [25-й; 75-й перцентили]	8 [6,0; 10,0]
CLASI, M±σ (min–max)	8,6±8,2 (0–25)
ИП SLICC, M±σ	2,2±1,5
ОККВ, n (%)	10 (48)
ПККВ, n (%)	2 (9)
ХККВ, n (%)	1 (5)
Сочетание ОККВ и ХККВ, n (%)	5 (24)
Язвы слизистой оболочки, n (%)	7 (33)
Нерубцовая алопеция, n (%), в том числе: диффузная/очаговая	10 (48) 6 (29)/4 (19)
Неэрозивный артрит, n (%)	14 (66)
Серозит, n (%)	5 (24)
Мочевой синдром, n (%)	3 (14)
Гемолитическая анемия, n (%)	4 (19)
Лейкопения или лимфопения, n (%)	5 (24)
Иммунологические нарушения, n (%)	21 (100)
Позитивность по АНФ, n (%)	21 (100)
АНФ на клетках Hep2 >1/1280, n (%)	14 (66)
Анти-дсДНК, n (%)	14 (66)
Гипокомplementемия по С3 и/или С4, n (%)	9 (43)
АФС, n (%)	3 (14)
Синдром Шегрена, n (%)	9 (43)
Паренхиматозный паротит, n (%)	6 (29)
Сухой кератоконъюнктивит, n (%)	5 (24)

снижение SLEDAI-2K. После 3 мес лечения его медиана уменьшилась с 8 [6,0; 10,0] до 2 [2,0; 4,0] (p<0,0001). Через 6 мес это улучшение сохранялось.

При оценке отдельных клинических проявлений, входящих в SLEDAI-2K, отмечены хороший эффект терапии в отношении не только кожных проявлений заболевания, но и полиартрита, а также тенденция к регрессу серозита (рис. 2). Суставная патология была полностью купирована у пациентов с сочетанным поражением кожи и суставов. Более торпидным был полиартрит у больных СКВ, не имевших кожных проявлений. У 4 пациентов с адгезивным перикардитом не на-

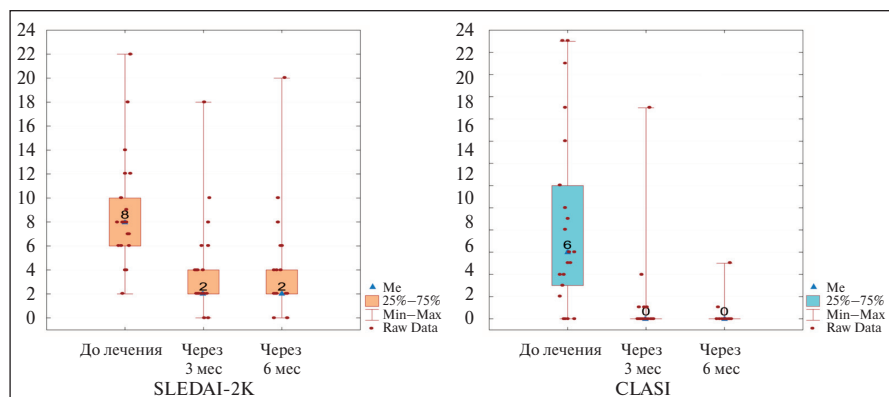


Рис. 1. Динамика SLEDAI-2K и CLASI в течение 6 мес лечения АФМ
 Fig. 1. Dynamics of SLEDAI-2K and CLASI during 6-month AFM treatment



Рис. 2. Динамика клинических проявлений СКВ у 21 пациента через 3 и 6 мес лечения АФМ (клинические признаки СКВ, входящие в SLEDAI-2K)
 Fig. 2. Dynamics of clinical manifestations of SLE in 21 patients after 3 and 6 months of treatment with AFM (clinical signs of SLE included in SLEDAI-2K)

блюдалось эффекта после 6 мес лечения. У больных эксудативным серозитом он был купирован в первые 3 мес. После 6 мес лечения у 3 пациентов SLEDAI-2K равнялся 0, у 9 – 2 за счет серологической составляющей индекса (у 5 сохранялись анти-дсДНК, у 4 – гипокомplementемия), у 2 – 4 (у 1 за счет анти-дсДНК и гипокомplementемии и у 1 – из-за сохраняющихся высыпаний и алопеции). После 6 мес лечения критериям низкой активности заболевания LLDAS соответствовали 13 (62%) из 21 пациента. У 5 больных эффект терапии расценен как недостаточный: у 2 из них SLEDAI-2K равнялся 6 вследствие наличия алопеции, перикардита, анти-дсДНК; у 1 – 8; у 1 – 10 из-за обострения полиартрита, иммунологической активности и у 1 – 20 за счет присоединения волчаночного нефрита после перенесенных двух герпетических инфекций и краснухи. Один пациент, получивший две инфузии АФМ, был исключен из исследования вследствие раз-

вития опоясывающего герпеса (ОГ) и переключен на ритуксимаб после лечения противовирусными препаратами через 3 мес из-за присоединения волчаночного гломерулонефрита, поэтому оценить эффект через 3 и 6 мес нам не удалось.

Влияние АНФ на иммунологическую активность заболевания. Статистически значимое снижение уровня анти-дсДНК наблюдалось после 3 мес и сохранялось после 6 мес лечения (табл. 2). До начала лечения уровень С3- компонента комплемента был снижен у 9, С4 – у 6 из 21 больного. В целом по группе содержание фракций комплемента за время исследования существенно не менялось, однако после 3 мес лечения в 6 случаях нормализовался уровень С3-, а в 4 – С4-фракции.

Стероидсберегающий эффект АФМ и необратимые повреждения органов. За время наблюдения ни в одном случае не отмечалось появления новых повреждений органов (среднее значение ИП не менялось и составляло $2,2 \pm 1,5$). Доза ГК через 3 мес была уменьшена в среднем с $10,7 \pm 5,6$ до $7,5 \pm 4,0$ мг/сут ($p < 0,01$), а через 6 мес – до $5,2 \pm 2,1$ мг/сут ($p < 0,001$; рис. 3). После 6 мес терапии в 1 случае ГК были полностью отменены, в 1 – продолжен их прием в дозе 2,5 мг/сут, в 15 – доза ГК составляет в среднем 5 мг/сут, в 3 – не удалось снизить дозу ГК (в 2 из них она сохраняется на уровне 10 мг/сут и в 1 – 7,5 мг/сут в пересчете на преднизолон). У 16 из 21 пациента продолжено лечение ГКХ в дозе 200–400 мг/сут, 5 получают ММФ по 1000–1500 мг/сут и 2 – МТ по 7,5–10 мг/нед.

НЯ. Инфузионных реакций не наблюдалось ни в одном случае (табл. 3). У 9 (42%) из 21 больного отмечались НЯ, преимущественно после 1–3-й инфузии. Среди тяжелых инфекционных осложнений были ОГ, потребовавший отмены препарата, и офтальмологический герпес, приведший к необходимости проведения противовирусной терапии и прекращения на 3 мес лечения АФМ с последующим его возобновлением. Пациентка продолжает лечение с профилактическими курсами противовирусной терапии. У 2 пациенток старше 65 лет развилась пневмония, которая была успешно купирована антибиотиками, и терапия АФМ так же временно отменялась с последующим ее возобновлением. У 1 пациентки дважды возникала герпетическая инфекция – после 1-й и

Таблица 2. Динамика показателей иммунологической активности заболевания на фоне терапии АФМ, Ме [25-й; 75-й перцентили]
 Table 2. Dynamics of indicators of immunological activity of the disease during AFM therapy, Me [25th; 75th percentile]

Показатель	До лечения	Через 3 мес	p	Через 6 мес	p
Анти-дсДНК, МЕ/л	200 [80; 787]	133 [6; 400]	0,01	179 [35; 468]	0,004
С3-компонент комплемента, г/л	0,9 [0,7; 1,04]	0,9 [0,7; 1,00]	0,92	0,8 [0,7; 1,05]	0,46
С4-компонент комплемента, г/л	0,17 [0,09; 0,2]	0,1 [0,1; 0,19]	0,2	0,17 [0,1; 0,2]	0,9

2-й инфузий и краснуха после 6-й инфузии препарата.

Обсуждение. Возможность терапевтического воздействия на ИФН при СКВ обсуждается более 40 лет. Доказано, что уровень ИФН в сыворотке крови у этих пациентов увеличен, причем больше при высокой активности заболевания, чем при низкой [18, 33]. В последние годы интерес к ИФН повысился и был переориентирован на ИФН α , а именно на ИФН-автограф [34].

АФМ — полностью человеческое моноклональное антитело, которое связывается с рецептором ИФН типа I, блокируя активность ИФН типа I, таких как ИФН α и ИФН β . В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании фазы III приняли участие 362 пациента с СКВ, 180 из них получали АФМ и 182 — плацебо [21, 22]. Ответ по композитной шкале BICLA (BILAG-Based Composite Lupus Assessment — комбинированный индекс активности Британской группы для оценки СКВ) был достигнут на неделе 52 у 47,8% пациентов в группе АФМ и у 31,5% пациентов в группе плацебо. У пациентов с высокой активностью частота автографа гена ИФН составила 48% в группе АФМ и 30,7% в группе плацебо, у пациентов с низкой активностью — 46,7 и 35,5% соответственно. На фоне терапии АФМ было отмечено статистически значимое снижение дозы

ГК и уменьшение кожных изменений по шкале CLASI. АФМ не оказал впечатляющего воздействия на артрит или частоту обострений в течение года. Результаты наших исследований согласуются с данными упомянутых клинических исследований. Как отмечено выше, значимый регресс кожных проявлений наблюдался уже через 1 мес после начала терапии, а через 3 мес лечения остаточные кожные изменения наблюдались лишь у 5 (29,4%) из 17 пациентов, исходно имевших поражение кожи. CLASI через 3 мес составлял в среднем $1,2 \pm 4,1$, через 6 мес — $0,3 \pm 1,2$ (см. рис. 1; $p < 0,0001$). Проводимая терапия эффективно подавляла не только кожные проявления, но и полиартрит, отмечалась также тенденция к уменьшению выраженности экссудативного серозита (см. рис. 2). Следует отметить, что артрит был полностью купирован у пациентов с сочетанным поражением кожи и суставов. При отсутствии кожных изменений полиартрит был более торпидно, возможно, более длительное лечение АФМ позволило бы добиться более значительного уменьшения воспалительных изменений суставов и серозных оболочек. В многоцентровых исследованиях были получены неоднозначные результаты. Снижение суставного счета отмечалось в исследованиях MUSE и TULIP-1, но оно не было статистически значимым в исследовании TULIP-2 [22, 35]. В TULIP-2 несколько большее число пациентов (24,7% в группе плацебо и 22,8% в группе АФМ) принимали нестеро-

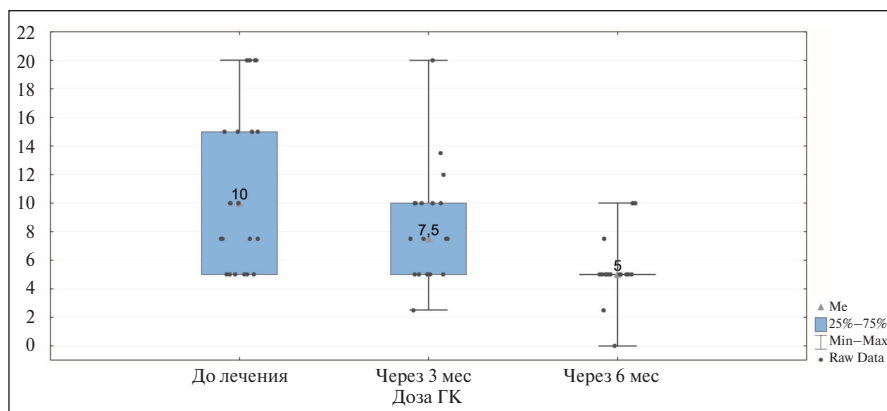


Рис. 3. Снижение суточной дозы ГК на фоне лечения
Fig. 3. Reduction of the daily dose of GCs during treatment

Таблица 3. НЯ на фоне терапии АФМ (n=21)
Table 3. Adverse events during AFM therapy (n=21)

НЯ	Число НЯ, n (%)	Отмена препарата до 6 мес (1 — да / 0 — нет)
Инфузионные реакции	0	0
Герпес на губах	4 (19)	0
ОГ	2 (9)	1
Генитальный герпес	1 (5)	0
Офтальмологический герпес	1 (5)	0
Острые респираторные вирусные инфекции	3 (14)	0
Краснуха	1 (5)	0
Пневмония	2 (9)	0

идные противовоспалительные препараты (НПВП), чем в TULIP-1 (19% в группе плацебо и 17% в группе АФМ). Вероятно, это привело в исследовании TULIP-2 к эффекту плацебо, который маскировал эффективность АФМ в отношении опорно-двигательного аппарата. Очевидно, для более достоверной оценки влияния АФМ на проявления артрита необходимо более продолжительное наблюдение.

У 4 пациентов с адгезивным перикардитом не достигнут желаемый эффект после 6 мес лечения, что связано с коротким периодом терапии. После 6 мес лечения критериям низкой активности заболевания LLDAS соответствовали 13 (62%) из 21 пациента. У 5 больных эффект терапии расценен нами как недостаточный. Возможно, это также объясняется небольшой длительностью лечения, не позволяющей оценить конечный эффект. Практически полное подавление активности ИФН типа I приводит к увеличению частоты вирусных инфекций, которое описано ранее на примере мышей с генетическим дефицитом рецептора I ИФН α [36]. Соответственно, при использовании АФМ наблюдалось увеличение числа случаев инфицирования гриппом и ОГ. В клинических исследованиях сообщалось о серьезных НЯ, включая пневмонию и ухудшение течения СКВ, у 8,3% пациентов в группе АФМ и у 17% пациентов в группе плацебо; 1 пациент в группе АФМ умер вследствие пневмонии. Наиболее значимой инфекцией был ОГ, который выявлен у

7,2% больных в группе АФМ и у 1,1% в группе плацебо. В нашей работе НЯ отмечались у 9 (42%) пациентов, преимущественно после 1–3-й инфузии. Среди тяжелых инфекционных осложнений были также ОГ, приведший к отмене препарата в 1 случае, и офтальмологический герпес, потребовавший проведения противовирусной терапии и отмены АФМ на 3 мес с последующим возобновлением инфузий. У 1 пациентки после 1-го и 2-го введений АФМ развилась герпетическая инфекция, а после 6-го – краснуха. ИФН типа I способствуют созреванию дендритных клеток и активации макрофагов, поэтому их ингибирование ослабляет защиту организма, что объясняет повышенную восприимчивость к ОГ и другим вирусным инфекциям легкой степени тяжести. Более того, ранее сообщалось, что терапия ИФН полезна при ОГ [37]. Таким образом, до начала терапии АФМ следует рассмотреть возможность профилактического лечения ацикловиrom или вакцинации против ОГ, чтобы снизить риск его развития или реактивации. Поскольку в России вакцина против ОГ отсутствует, видимо, не следует назначать АФМ пациентам, у которых в анамнезе был тяжелый ОГ. У 2 пациенток старше 65 лет в нашем исследовании развилась пневмония, которая была успешно купирована антибиотиками, терапия АФМ у них временно отменялась с последующим возобновлением. Этот факт также необходимо учитывать при назначении АФМ, а пациентов с СКВ старше 60 лет следует вакцинировать против пневмококковой вакциной. В клинических исследованиях было показано, что лечение АФМ приводило к восстановлению количества лимфоцитов и нейтрофилов, а также субпопуляций Т-клеток, ИФН-индуцированных хемокинов, т. е. блокада рецепторов ИФН типа I АФМ корректировала нарушения врожденного и адаптивного иммунитета при СКВ [38].

Наиболее интересны результаты первого плацебо-контролируемого долгосрочного исследования АФМ при СКВ, которое в какой-то мере приближено к реальной клинической практике. В этом исследовании оценивались безопасность и переносимость внутривенного введения АФМ по сравнению с плацебо у пациентов с СКВ средней и тяжелой степени,

получавших без достаточного эффекта стандартную терапию. Основанием для его проведения являлись доказательства долгосрочной безопасности применения АФМ в дозе 300 мг, вводимой каждые 4 нед [22, 39]. Включались пациенты, которые в течение 52 нед участвовали в двойном слепом исследовании III фазы TULIP. В последний год этого многоцентрового исследования возникла пандемия COVID-19, и, таким образом, оно продемонстрировало безопасность терапии АФМ при СКВ в до- и поствакцинальный периоды пандемии. Результаты этого трехлетнего долгосрочного исследования, как и данные предыдущих 52-недельных периодов лечения в исследованиях III фазы TULIP-1 и TULIP-2 и открытого продления на 3 года исследования II фазы MUSE, показали приемлемый долгосрочный профиль безопасности АФМ при СКВ в сочетании со стойким снижением активности заболевания и уменьшением дозы ГК при средней и высокой активности СКВ.

Заключение. Представленные нами данные свидетельствуют о том, что ежемесячное внутривенное капельное введение АФМ в дозе 300 мг является высокоэффективным методом лечения больных активной СКВ с наличием аутоантител при недостаточном ответе на стандартную терапию.

Использование препарата в качестве дополнения к стандартной терапии позволяет в короткий срок (от 1 до 3 мес) полностью купировать кожные проявления СКВ, в 4 раза снизить индекс активности заболевания SLEDAI-2K и в 62% случаев в течение 6 мес достичь низкой активности заболевания по LLDAS.

АФМ обладает стероидсберегающим эффектом, на фоне его применения не отмечалось нарастания числа необратимых повреждений органов.

АФМ имеет относительно благоприятный профиль безопасности, во время лечения не зарегистрировано развития инфузионных реакций. Возникновение в 42% случаев различных инфекционных осложнений, преимущественно герпетической инфекции, привело к отмене препарата только в 1 наблюдении. Высокая частота вирусных осложнений требует проведения профилактических мероприятий, в частности вакцинации и превентивной противовирусной терапии.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Насонов ЕЛ, Соловьев СК, Аршинов АВ. Системная красная волчанка: история и современность. Научно-практическая ревматология. 2022;60(4):397-412. [Nasonov EL, Soloviev SK, Arshinov AV. Systemic lupus erythematosus: history and modernity. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2022;60(4):397-412. (In Russ.)].
2. Crow MK, Olfieriev M, Kirou KA. Type I interferons in autoimmune disease. *Annu Rev Pathol*. 2019 Jan 24;14:369-393. doi: 10.1146/annurev-pathol-020117-043952. Epub 2018 Oct 17.
3. Насонов ЕЛ, Авдеева АС. Иммуново-спалительные ревматические заболевания, связанные с интерфероном типа I: новые данные. Научно-практическая ревматология. 2019;57(4):452-461. [Nasonov EL, Avdeeva AS. Immunoinflammatory rheumatic diseases associated with type I interferon: New evidence. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia*. 2019;57(4):452-461. (In Russ.)].
4. Rönnblom L, Leonard D. Interferon pathway in SLE: One key to unlocking the mystery of the disease. *Lupus Sci Med*. 2019 Aug 13;6(1):e000270. doi: 10.1136/lupus-2018-000270. eCollection 2019.
5. Reshetnyak T, Nurbaeva K, Ptashnik I, et al. Markers of NETosis in Patients with Systemic Lupus Erythematosus and Antiphospholipid Syndrome. *Int J Mol Sci*. 2023 May 24;24(11):9210. doi: 10.3390/ijms24119210.
6. Reshetnyak T, Nurbaeva K. The Role of Neutrophil Extracellular Traps (NETs) in the Pathogenesis of Systemic Lupus Erythematosus and Antiphospholipid Syndrome. *Int J Mol Sci*. 2023 Sep 1;24(17):13581. doi: 10.3390/ijms241713581.
7. Schneider WM, Chevillotte MD, Rice CM. Interferon-stimulated genes: a complex web of host defenses. *Annu Rev Immunol*. 2014;32:513-45. doi: 10.1146/annurev-immunol-1032713-120231. Epub 2014 Feb 6.
8. Ivashkiv LB, Donlin LT. Regulation of type I interferon responses. *Nat Rev Immunol*. 2014 Jan;14(1):36-49. doi: 10.1038/nri3581.
9. Sarkar MK, Hile GA, Tsoi LC, et al. Photosensitivity and type I IFN responses in cutaneous lupus are driven by epidermal-derived interferon kappa. *Ann Rheum Dis*. 2018 Nov;77(11):1653-1664. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-213197. Epub 2018 Jul 18.
10. Braunstein I, Klein R, Okawa J, Werth VP.

- The interferon-regulated gene signature is elevated in subacute cutaneous lupus erythematosus and discoid lupus erythematosus and correlates with the cutaneous lupus area and severity index score. *Br J Dermatol*. 2012 May; 166(5):971-5. doi: 10.1111/j.1365-2133.2012.10825.x.
11. Nzeusseu Toukap A, Galant C, Theate I, et al. Identification of distinct gene expression profiles in the synovium of patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2007 May;56(5):1579-88. doi: 10.1002/art.22578.
12. Castellano G, Cafiero C, Divella C, et al. Local synthesis of interferon-alpha in lupus nephritis is associated with type I interferons signature and LMP7 induction in renal tubular epithelial cells. *Arthritis Res Ther*. 2015 Mar 22;17(1):72. doi: 10.1186/s13075-015-0588-3.
13. Shiozawa S, Kuroki Y, Kim M, et al. Interferonalpha in lupus psychosis. *Arthritis Rheum*. 1992 Apr;35(4):417-22. doi: 10.1002/art.1780350410.
14. Paredes JL, Niewold TB. Type I interferon antagonists in clinical development for lupus. *Expert Opin Investig Drugs*. 2020 Sep;29(9):1025-1041. doi: 10.1080/13543784.2020.1797677. Epub 2020 Sep 1.
15. Chaichian Y, Strand V. Interferon-directed therapies for the treatment of systemic lupus erythematosus: a critical update. *Clin Rheumatol*. 2021 Aug;40(8):3027-3037. doi: 10.1007/s10067-020-05526-1. Epub 2021 Jan 7.
16. Goulden B, Isenberg D. Anti-IFN α R Mabs for the treatment of systemic lupus erythematosus. *Expert Opin Biol Ther*. 2021 Apr;21(4):519-528. doi: 10.1080/14712598.2021.1841164. Epub 2020 Oct 30.
17. Peng L, Oganessian V, Wu H, et al. Molecular basis for antagonistic activity of anifrolumab, an anti-interferon- α receptor I antibody. *MAbs*. 2015;7(2):428-39. doi: 10.1080/19420862.2015.1007810.
18. Riggs JM, Hanna RN, Rajan B, et al. Characterisation of anifrolumab, a fully human anti-interferon receptor antagonist antibody for the treatment of systemic lupus erythematosus. *Lupus Sci Med*. 2018 Apr 5;5(1):e000261. doi: 10.1136/lupus-2018-000261. eCollection 2018.
19. Morand EF, Trasieva T, Berglind A, et al. Lupus Low Disease Activity State (LLDAS) attainment discriminates responders in a systemic lupus erythematosus trial: post-hoc analysis of the Phase IIb MUSE trial of anifrolumab. *Ann Rheum Dis*. 2018 May;77(5):706-713. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-212504. Epub 2018 Feb 2.
20. Furie RA, Morand EF, Bruce IN, et al. Type I interferon inhibitor anifrolumab in active systemic lupus erythematosus (TULIP-1): a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Rheumatol*. 2019 Dec;1(4):e208-e219. doi: 10.1016/S2665-9913(19)30076-1. Epub 2019 Nov 11.
21. Morand EF, Furie R, Tanaka Y, et al; TULIP-2 Trial Investigators. Trial of anifrolumab in active systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med*. 2020 Jan 16;382(3):211-221. doi: 10.1056/NEJMoa1912196. Epub 2019 Dec 18.
22. Kalunian KC, Furie R, Morand EF, et al. A Randomized, Placebo-Controlled Phase III Extension Trial of the Long-Term Safety and Tolerability of Anifrolumab in Active Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2023 Feb;75(2):253-265. doi: 10.1002/art.42392. Epub 2022 Nov 11
23. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата САФНЕЛО[®], 300 мг (концентрат для приготовления раствора для инфузий). Регистрационное удостоверение ЛП-№(001857)-(РГ-RU) от 27.02.2023 г. [Instructions for the medical use of the drug SAFNELO[®], 300 mg (concentrate for the preparation of solution for infusions). Registration certificate LP-No.(001857)-(RG-RU) dated 02/27/2023].
24. Petri M, Orbai AM, Alarcyn GS, et al. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2012 Aug;64(8):2677-86. doi: 10.1002/art.34473.
25. Gladman DD, Ibanez D, Urowitz MB. Systemic lupus erythematosus disease activity index 2000. *J Rheumatol*. 2002 Feb;29(2):288-91.
26. Albrecht J, Taylor L, Berlin JA, et al. The CLASI (Cutaneous Lupus Erythematosus Disease Area and Severity Index): an outcome instrument for cutaneous lupus erythematosus. *J Invest Dermatol*. 2005 Nov;125(5):889-94. doi: 10.1111/j.0022-202X.2005.23889.x.
27. Klein R, Moghadam-Kia S, LoMonico J, et al. Development of the CLASI as a tool to measure disease severity and responsiveness to therapy in cutaneous lupus erythematosus. *Arch Dermatol*. 2011 Feb;147(2):203-8. doi: 10.1001/archdermatol.2010.435
28. Gladman D, Ginzler E, Goldsmith C, et al. The development and initial validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology damage index for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1996 Mar;39(3):363-9. doi: 10.1002/art.1780390303
29. Franklyn K, Lau CS, Navarra SV, et al; Asia-Pacific Lupus Collaboration. Definition and initial validation of a Lupus Low Disease Activity State (LLDAS). *Ann Rheum Dis*. 2016 Sep;75(9):1615-21. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207726. Epub 2015 Oct 12.
30. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost*. 2006 Feb;4(2):295-306. doi: 10.1111/j.1538-7836.2006.01753.x.
31. Насонов ЕЛ, редактор. Российские клинические рекомендации. Ревматология. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2017. 464 с. [Nasonov EL, editor. *Rossiiskie klinicheskie rekomendatsii. Revmatologiya* [Russian clinical guidelines. Rheumatology]. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. 464 p.].
32. Решетняк ТМ, Асеева ЕА, Шумилова АА и др. Портрет пациента с системной красной волчанкой для назначения ингибитора интерферона типа I анифролумаба. Современная ревматология. 2023;17(6):14-21.
- [Reshetnyak TM, Aseeva EA, Shumilova AA, et al. Portrait of a patient with systemic lupus erythematosus for the prescription of the type I interferon inhibitor anifrolumab. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2023;17(6):14-21. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2023-6-14-21
33. Hooks JJ, Moutsopoulos HM, Geis SA, et al. Immune interferon in the circulation of patients with autoimmune disease. *N Engl J Med*. 1979 Jul 5;301(1):5-8. doi: 10.1056/NEJM197907053010102.
34. Bennett L, Palucka AK, Arce E, et al. Interferon and granulopoiesis signatures in systemic lupus erythematosus blood. *J Exp Med*. 2003 Mar 17;197(6):711-23. doi: 10.1084/jem.20021553.
35. Koh JWH, Ng CH, Tay SH. Biologics targeting type I interferons in SLE: A meta-analysis and systematic review of randomised controlled trials. *Lupus*. 2020 Dec;29(14):1845-1853. doi: 10.1177/0961203320959702
36. Agrawal H, Jacob N, Carreras E, et al. Deficiency of type I IFN receptor in lupus-prone New Zealand mixed 2328 mice decreases dendritic cell numbers and activation and protects from disease. *J Immunol*. 2009 Nov 1; 183(9):6021-9. doi: 10.4049/jimmunol.0803872.
37. Emödi G, Ruffli T, Just M, Hernandez R. Human interferon therapy for herpes zoster in adults. *Scand J Infect Dis*. 1975;7(1):1-5. doi: 10.3109/inf.1975.7.issue-1.01.
38. Casey KA, Guo X, Smith MA, et al. Type I interferon receptor blockade with anifrolumab corrects innate and adaptive immune perturbations of SLE. *Lupus Sci Med*. 2018 Nov 22;5(1):e000286. doi: 10.1136/lupus-2018-000286.
39. Kalunian KC, Furie R, Morand EF, et al. A Randomized, Placebo-Controlled Phase III Extension Trial of the Long-Term Safety and Tolerability of Anifrolumab in Active Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2023 Feb;75(2):253-265. doi: 10.1002/art.42392.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

30.01.2024/21.02.2024/25.02.2024

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья подготовлена в рамках фундаментальной темы FURS-2022-003 №122040400024-07.

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

The article was prepared as part of the basic scientific topic FURS-2022-003 №122040400024-07.

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

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

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

Шумилова А.А. <https://orcid.org/0000-0003-1318-1894>

Никишина Н.Ю. <https://orcid.org/0000-0002-4160-7218>

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

Шкиреева С.Ю. <https://orcid.org/0000-0002-7778-4427>

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

CINCA/NOMID – редкий аутовоспалительный синдром в практике ревматолога. Опыт диагностики, ведения и терапии ингибиторами интерлейкина 1

Салугина С.О., Федоров Е.С., Торгашина А.В.

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

Цель исследования – представить опыт диагностики, ведения и терапии ингибиторами интерлейкина 1 (иИЛ1) у пациентов с CINCA/NOMID, по данным российского федерального ревматологического центра.

Материал и методы. С 2007 по 2023 г. в исследование включено 8 пациентов (7 мужского пола) в возрасте от 10 мес до 33 лет, среди них 3 с длительностью заболевания более 10 лет (13, 17 лет и 33 года). Всем пациентам было проведено генетическое тестирование, в 6 случаях выявлены мутации в гене NLRP3.

Результаты и обсуждение. Возраст дебюта заболевания варьировался от 0 до 6 мес. Задержка диагностики и назначения терапии составила от 10 мес до 33 лет. Все пациенты имели классические проявления CINCA/NOMID, включая лихорадку, сыпь, поражение центральной нервной системы (ЦНС), повышение СОЭ и уровня СРБ, у 6 из них выявлены суставные, у 7 – глазные проявления и у 6 – нейросенсорная тугоухость. В 1 случае обнаружен амилоидоз. Всем больным были назначены иИЛ1. У 6 пациентов применялась анакинра (у 5 – в качестве первой, у 1 – второй линии терапии) с положительным ответом; в последующем 2 из этих больных переведены на канакинумаб в режиме 1 раз в 4 нед (у 1 пациента отмечено ухудшение и ему вновь назначена анакинра). Канакинумаб получали 5 больных (3 – в качестве первой, 2 – второй линии терапии), 1 пациент был переведен на анакинру из-за недостаточного эффекта со стороны ЦНС. Ответ на терапию иИЛ1 был положительным у всех пациентов, однако у части из них он оказался неполным в связи с тяжестью проявлений и наличием необратимых органических нарушений.

Заключение. Пациенты с CINCA/NOMID имеют тяжелое течение заболевания и плохой прогноз. В связи с этим они нуждаются в раннем назначении иИЛ1. При поражении ЦНС предпочтительно применение анакинры, поскольку она характеризуется лучшим проникновением через гематоэнцефалический барьер и, соответственно, большей эффективностью; в дальнейшем возможен перевод пациента на канакинумаб, однако для достижения полного ответа иногда необходимо увеличение дозы препарата и сокращение интервала между введениями.

Ключевые слова: синдром CINCA/NOMID; криопирин-ассоциированные периодические синдромы; терапия; ингибиторы интерлейкина 1; анакинра; канакинумаб.

Контакты: Светлана Олеговна Салугина; pafon1@yandex.ru

Для ссылки: Салугина СО, Федоров ЕС, Торгашина АВ. CINCA/NOMID – редкий аутовоспалительный синдром в практике ревматолога. Опыт диагностики, ведения и терапии ингибиторами интерлейкина 1. Современная ревматология. 2024;18(2):25–32. DOI: 10.14412/1996-7012-2024-2-25-32

CINCA/NOMID is a rare autoinflammatory syndrome in rheumatological practice.

Experience of diagnosis, management and therapy with interleukin-1 inhibitors

Salugina S.O., Fedorov E.S., Torgashina A.V.

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow
134A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia

Objective: to present the experience of diagnosis, management and therapy with interleukin-1 inhibitors (iIL1) in patients with Chronic Infantile Onset Neurologic Cutaneous Articular/Neonatal Onset Multisystem Inflammatory Disease (CINCA/NOMID) according to the Russian Federal Rheumatological Center data.

Material and methods. From 2007 to 2023, eight patients were included in the study (7 men) aged 10 months to 33 years, including 3 with a disease duration of more than 10 years (13, 17 and 33 years). Genetic testing was performed in all patients and mutations in the NLRP3 gene were identified in 6 cases.

Results and discussion. The age of onset of the disease ranged from 0 to 6 months. The delay in diagnosis and prescription of therapy ranged from 10 months to 33 years. All patients had the classic manifestations of CINCA/NOMID, including fever, rash, central nervous system (CNS) involvement, elevated ESR and CRP levels, 6 patients had articular manifestations, 7 had ocular manifestations and 6 had sensorineural hearing loss. Amyloidosis was detected in 1 case. All patients were prescribed iIL1. Anakinra was used in 6 patients (in 5 as the first line, in 1 as the second line therapy) with a positive response; subsequently 2 of these patients were switched to canakinumab once every 4 weeks (1 patient deteriorated and was readministered anakinra). Five patients received canakinumab (3 as first-line therapy, 2 as second-line therapy), 1 patient was switched to anakinra due to insufficient CNS response. The response to iIL1 therapy was positive in all patients, but incomplete in some of

them due to the severity of the manifestations and the presence of irreversible organ damage.

Conclusion. Patients with CINCA/NOMID have a severe disease and a poor prognosis. In this context, early administration of iIL1 is necessary. In the case of CNS involvement, the use of anakinra is preferable, as it is characterized by better penetration of the blood-brain barrier and is therefore more effective. Later it is possible to switch the patient to canakinumab, however, to achieve a complete response, it is sometimes necessary to increase the dose of the drug and reduce the interval between doses.

Keywords: CINCA/NOMID syndrome; cryopyrin-associated periodic syndromes (CAPS); therapy; interleukin-1 inhibitors; anakinra; canakinumab.

Contact: Svetlana Olegovna Salugina; pafon1@yandex.ru

For reference: Salugina SO, Fedorov ES, Torgashina AV. CINCA/NOMID is a rare autoinflammatory syndrome in rheumatological practice. Experience of diagnosis, management and therapy with interleukin-1 inhibitors. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2024;18(2):25–32. DOI: 10.14412/1996-7012-2024-2-25-32

CINCA/NOMID (Chronic Infantile Onset Neurologic Cutaneous Articular / Neonatal Onset Multisystem Inflammatory Disease) – редкое (орфанное, OMIM 607115) моногенное аутовоспалительное заболевание, ассоциированное с мутацией в гене *NLRP3* [1]. Его частота составляет 1:1 млн населения [1]. Это один из самых тяжелых вариантов криопирин-ассоциированных периодических синдромов (КАПС – Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes, CAPS). CINCA/NOMID впервые описан в 1973 г. J. Lorber [2], в 80-е годы представлен как определенный клинический тип заболевания А.М. Prieur и С. Griscelli [3–6], а в дальнейшем и другими авторами [1, 7–9]. Характеризуется ранним дебютом, часто с рождения, 33–55% детей рождаются преждевременно с малой массой тела [1, 8]. Визитной карточкой CINCA/NOMID наряду с лихорадочным синдромом является вовлечение в процесс трех систем организма: кожи, суставов и центральной нервной системы (ЦНС) [1, 8]. Заболевание имеет хроническое, персистирующее течение. Системные проявления включают лихорадку, сыпь, общеконституциональные симптомы, органические нарушения со стороны ЦНС, суставов, глаз [1–8]. Поражение ЦНС в виде хронического асептического менингита (90%), протекающего с головной болью, иногда рвотой, раздражительностью, имеет важное значение и является характерным признаком практически у всех больных CINCA/NOMID, в отличие от других КАПС. Развивающаяся внутричерепная гипертензия приводит к гидроцефалии, позднему закрытию переднего родничка, задержке умственного развития и формированию высших когнитивных функций (70%) [10]. Нейросенсорная тугоухость, которая выявляется у 75% пациентов, обусловлена хроническим воспалением улитки (cochlea), распознаваемым при магнитно-резонансной томографии (МРТ); нарушение слуха появляется очень рано, практически с первых дней болезни, в противоположность синдрому Макла–Уэллса (Muckle–Wells syndrome, MWS), при котором оно возникает в подростковом возрасте или у молодых взрослых [1, 8]. Формируются своеобразный тип лица, черепа, лба, седловидный нос, макроцефалия, изменения ногтевых пластин по типу «часовых стекол», не связанные с легочным поражением. Лабораторные маркеры – повышение острофазовых показателей (СОЭ, уровня СРБ, сывороточного амилоида А – САА). При МРТ отмечаются расширение желудочков и атрофия головного мозга [1, 8, 10]. Иногда могут развиваться спастическая диплегия и эпилептиформный синдром [1, 8, 10].

От трети до половины больных уже к двухлетнему возрасту имеют тяжелую артропатию, обусловленную ускоренным ростом метафизов и эпифизов длинных трубчатых костей и

быстрой оксификацией ядер окостенения, а также разрастанием хряща. Быстро возникают сгибательные контрактуры суставов, функциональная недостаточность и нарушение опороспособности, что затрудняет формирование навыков ходьбы у ребенка [1, 8]. Глазные проявления включают конъюнктивит, передний (50%) или задний (20%) увеит, иногда неврит и атрофию зрительного нерва, приводящие к снижению зрения у 25% и слепоте у половины больных [1–8].

Ассоциация заболевания с геном *NLRP3* была выявлена в 2002 г. [1, 4, 8], однако эта мутация обнаруживается только у 50–60% больных. Тип наследования – аутосомно-доминантный. Большинство описанных случаев CINCA/NOMID встречаются спорадически, хотя имеются даже семейные наблюдения [9], которые возможны только благодаря успехам в терапии этого заболевания и улучшению выживаемости пациентов. Развитие амилоидоза и ранняя гибель пациентов обуславливают неблагоприятный прогноз.

С учетом ведущей роли интерлейкина (ИЛ) 1 в патогенезе КАПС основная таргетная терапия включает раннее и активное применение ингибиторов ИЛ1 (иИЛ1). На основании результатов многочисленных исследований для лечения КАПС, в том числе CINCA/NOMID как наиболее тяжелого из этих заболеваний, используются два препарата: канакинумаб (рекомбинантные человеческие моноклональные антитела к ИЛ1), который зарегистрирован в Европе и США с 2009 г., в Российской Федерации – с 2013 г. в дозе 2–4 мг/кг 1 раз в 8 нед подкожно, и анакинра (рекомбинантный растворимый антагонист рецепторов к ИЛ1), зарегистрированная в США в 2012 г., в Европе в 2013 г. и в нашей стране в 2021 г. в дозе 1–2 мг/кг ежедневно подкожно [11–21]. В зависимости от тяжести течения заболевания доза препаратов может быть увеличена, а интервал между введениями для канакинумаба сокращен (табл. 1).

Поскольку CINCA/NOMID является крайне редким заболеванием, диагностика его существенно запаздывает, что ухудшает прогноз. Публикаций, посвященных результатам когортных исследований больных CINCA/NOMID, в мире очень мало, а в России они практически отсутствуют. В настоящее время, когда имеются возможности для лечения CINCA/NOMID, обобщение нашего опыта диагностики и долгосрочного наблюдения подобных пациентов представляется актуальным.

Цель исследования – представить опыт диагностики, ведения и терапии иИЛ1 пациентов с CINCA/NOMID, по данным российского федерального ревматологического центра.

Материал и методы. В открытое одноцентровое сплошное наблюдательное исследование, проводившееся с 2007 по

2023 г., включено 8 пациентов (7 мужского пола) в возрасте от 10 мес до 33 лет. Диагноз устанавливался при стационарном или амбулаторном обследовании в соответствии с критериями диагностики для КАПС (табл. 2, 3), [22, 23]. Обоснованием для верификации именно синдрома CINCA/NOMID служило наличие очень раннего дебюта, тяжелого течения заболевания с признаками поражения ЦНС.

Всем пациентам проведены общепринятое в ревматологии обследование с определением маркеров острой фазы (СОЭ, СРБ, ферритин), аутоантител, офтальмологическое и неврологическое обследование, аудиограмма, а также молекулярно-генетическое тестирование на мутации в гене *NLRP3*. Длительность динамического наблюдения за пациентами варьировалась от 5 мес до 15 лет.

Инициация терапии иИЛ1 проводилась в соответствии с решением комиссии по назначению генно-инженерных биологических препаратов или консилиума экспертов. Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» (протокол №2 от 25.01 2018 г.). От пациентов или их родителей получено информированное согласие на публикацию персональных данных и фотографий.

Результаты. Характеристика пациентов с CINCA/NOMID представлена в табл. 4, 5. Преобладали лица мужского пола (7:1). Дебют заболевания у всех больных пришелся на первый год жизни, у 6 из них начальные проявления наблюдались уже с рождения, у 2 — с 6-месячного возраста. Длительность заболевания соответствовала задержке диагноза, поскольку впервые он был установлен в федеральном центре, и составляла от 10 мес до 33 лет. У 3 пациентов длительность заболевания превысила 10 лет и достигла 13, 17 и 33 лет.

У всех больных отмечались лихорадка, сыпь и поражение ЦНС (см. табл. 5). Подъемы температуры не имели четкой периодичности, иногда персистировали в течение длительного времени. Кожные высыпания часто были первыми симптомами, отличались полиморфностью, преимущественно были уртикарными, но встречались также эритематозные, пятнисто-папулезные элементы, как правило, без зуда, локализовавшиеся на лице, туловище, конечностях (рис. 1, а–д).

Проявления со стороны ЦНС включали задержку психомоторного, речевого развития, менингоэнцефалит, гипер-

Таблица 1. Ингибиторы ИЛ1, применяемые для лечения КАПС в зависимости от тяжести заболевания [1]

Table 1. iIL1 used for the treatment of CAPS depending on the severity of the disease [1]

Препарат	Степень тяжести КАПС	Доза для взрослых	Доза для детей
Анакинра	Умеренно тяжелая Тяжелая	100 мг/1–2 дня ≥100 мг/сут	1–2 мг/кг/сут До 10 мг/кг/сут
Канакинумаб	Умеренно тяжелая Тяжелая	150 мг/8 нед 300 мг/4 нед	2 мг/кг/8 нед 3–4 мг/кг/4 нед

Таблица 2. Диагностические критерии КАПС [22]

Table 2. Diagnostic criteria for CAPS [22]

Повышение уровня воспалительных маркеров (СРБ/SAA) — обязательный критерий
Плюс ≥2 из 6 типичных симптомов CAPS:

- уртикарноподобная сыпь
- эпизоды, обусловленные холодом или стрессом
- нейросенсорная тугоухость
- мышечно-скелетные симптомы (артралгии/артрит/миалгия)
- хронический асептический менингит
- скелетные аномалии (разрастание эпифизов/увеличение лобных бугров)

Таблица 3. Классификационные критерии КАПС [23]

Table 3. CAPS classificational criteria [23]

Подтверждающий генотип *NLRP3* и наличие как минимум 1 из перечисленных ниже критериев:

- уртикарная сыпь
- покраснение глаз: конъюнктивит, эписклерит, увеит
- нейросенсорная тугоухость

Или при отсутствии подтверждающего генотипа *NLRP3* наличие как минимум 2 из перечисленных ниже критериев:

- уртикарная сыпь
- покраснение глаз: конъюнктивит, эписклерит, увеит
- нейросенсорная тугоухость

Таблица 4. Общая характеристика пациентов с CINCA/NOMID

Table 4. General characteristics of patients with CINCA/NOMID

Показатель	Значение
Пол: мужской/женский, n	7/1
Возраст (время до установления диагноза), годы, min–max	0,8–33
Возраст дебюта, мес, min–max	0–6
иИЛ1, n (%), в том числе:	8 (100)
анакинра	6 (75)
канакинумаб	5 (62,5)
анакинра → канакинумаб	2
канакинумаб → анакинра	1
Нежелательные явления	—

тензионно-гидроцефальный синдром, головную боль, рвоту, признаки пирамидной недостаточности с двигательными нарушениями. При МРТ головного мозга отмечались расширение субарахноидальных ликворных пространств, расширение желудочков, кисты сосудистых сплетений задних рогов бокового желудочка, кисты, субатрофия головного мозга. У всех пациентов присутствовало специфическое строение черепа (гидроцефалия, выдающиеся лобные бугры; рис. 2, а–д).

Таблица 5. Клинико-демографическая характеристика пациентов с CINCA/NOMID
Table 5. Clinical and demographic characteristics of patients with CINCA/NOMID

N пациента	Возраст	Пол	Возраст дебюта	Лихорадка	Сыпь	Поражение ЦНС	Артропатия	Лимфаденопатия	Глазные проявления	Тугоухость	Анакирира	Канакинумаб
1.	3 года	Мужской	С рождения	+	+	+	+	+	+	+	+	+
2.	7 лет	Мужской	6 мес	+	+	+	-	-	+	+	+	+
3.	17 лет	Мужской	С рождения	+	+	+	+	-	+	+	-	+
4.	13 лет	Мужской	6 мес	+	+	+	+	+	+	+	-	+
5.	3 года	Мужской	С рождения	+	+	+	+	+	-	+	+	+
6.	10 мес	Мужской	С рождения	+	+	+	-	-	+	-	+	-
7.	1,5 года	Женский	С рождения	+	+	+	+	+	+	-	+	-
8.	33 года	Мужской	С рождения	+	+	+	+	+	+	+	+	-

Изменения в суставах определялись у 6 (75%) больных визуально в виде олигоартрита (сглаженность контуров, ограничение подвижности, без отчетливых болевых ощущений) с вовлечением коленных, голеностопных суставов, с небольшим синовитом по данным УЗИ без утолщения синовиальной оболочки и усиления васкуляризации. Сгибательные контрактуры суставов имелись у 3 пациентов (37,5%;

рис. 3, а–в), шаровидная форма коленных суставов – у 3 (37,5%; рис. 3, г), в том числе у 1 с самой большой длительностью заболевания (33 года).

У 4 пациентов выявлена выраженная лимфаденопатия, преимущественно паховых, подмышечных, подчелюстных лимфатических узлов, у 1 – внутригрудных и внутрибрюшных лимфатических узлов (рис. 4, а, б), еще у 1 больного определялось увеличение печени и селезенки. Глазная симптоматика наблюдалась у всех пациентов: рецидивирующий конъюнктивит (у 5) и увеит (у 8) с вовлечением передних и задних отделов глаза (нейрохориоретинит), а также изменения диска зрительного нерва. Нейросенсорная тугоухость присутствовала у 6 (75%) больных, как правило, уже с первых лет болезни, у 4 пациентов она обнаружена на первом году жизни. Патология перикарда в сочетании с гидротораксом выявлена только в 1 случае, изменения ногтевых пластин в виде «часовых стекол» –

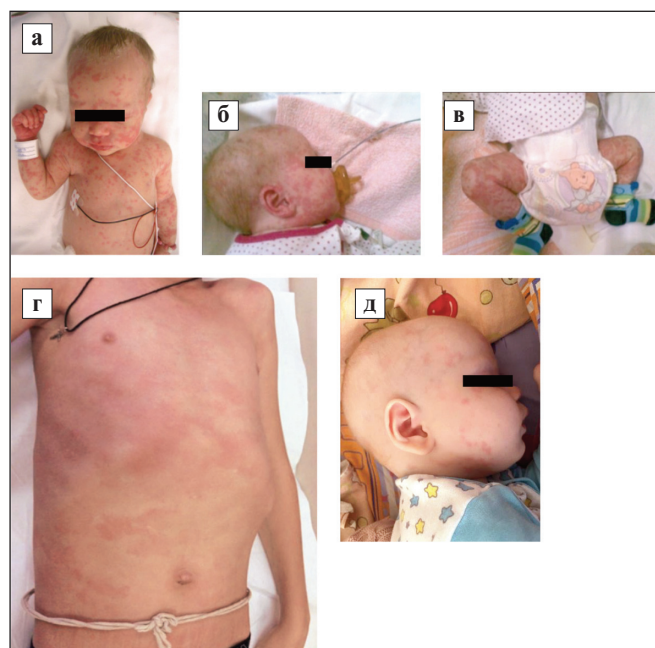


Рис. 1. Кожные высыпания у пациентов с CINCA/NOMID: пятнисто-папулезные, уртикарные (а, б, в, д), эритематозные (г). Здесь и далее представлены фотографии из архива авторов

Fig. 1. Skin rashes in patients with CINCA/NOMID: maculopapular, urticarial (a, б, в, д), erythematous (г). Here and below are photographs from the authors' archive

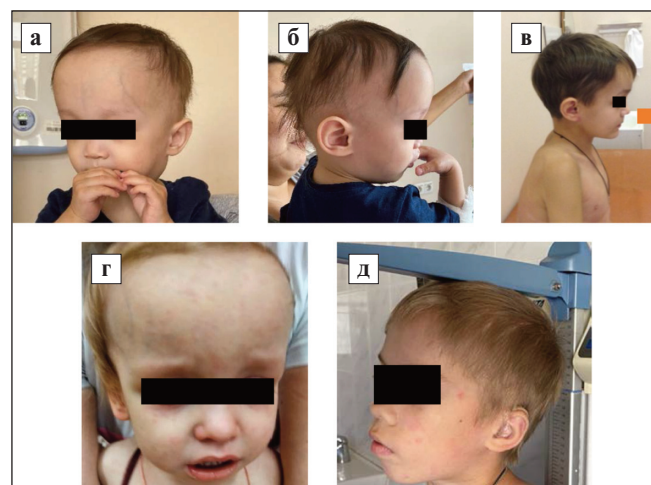


Рис. 2. Форма черепа, выдающиеся лобные бугры, характерные для пациентов с CINCA/NOMID (а–д)

Fig. 2. Skull shape, pronounced frontal tubers, characteristic of patients with CINCA/NOMID (a–д)

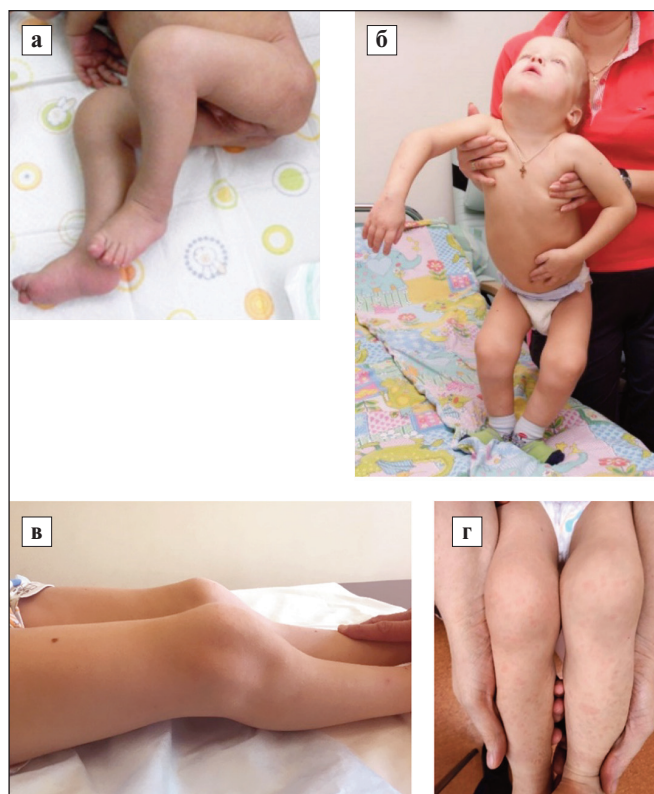


Рис. 3. Сгибательные контрактуры (а–в), шаровидная форма коленных суставов (г) у пациентов с CINCA/NOMID
Fig. 3. Flexion contractures (a–v), spherical knee joints (g) in patients with CINCA/NOMID



Рис. 6. Рентгенологические изменения коленных суставов у пациента №8 с CINCA/NOMID (а, б). Выраженные деформации метаэпифизов бедренных и большеберцовых костей, связанные с неправильным развитием ядер окостенения на фоне хронического артрита, развившегося в младенческом возрасте. Выраженный распространенный остеопороз. Перестройка костной структуры метаэпифизов костей. Гипертрофия надколенника

Fig. 6. X-ray changes in the knee joints in patient №6 with CINCA/NOMID (a, b). Severe deformities of the metaepiphysis of the femur and tibia associated with defective development of the ossification nuclei against a background of chronic arthritis that developed in childhood. Severe, widespread osteoporosis. Restructuring of the bone structure of the metaepiphyses of the bones. Patellar hypertrophy

в 2 (рис. 5, а–в), при этом не отмечалось признаков поражения легких. Повышение СОЭ (до 18–80 мм/ч), СРБ (до 31–174 мг/л) определялось у всех больных. Уровень ферритина был в норме (26–61 мкг/л), за исключением 1 наблюдения,



Рис. 4. Увеличение паховых (а) и аксиллярных (б) лимфатических узлов у больного CINCA/NOMID
Fig. 4. Enlarged inguinal (a) and axillary (b) lymph nodes in a patient with CINCA/NOMID



Рис. 5. Изменения ногтевых пластин по типу «часовых стекол» у больных CINCA/NOMID (а–в)
Fig. 5. “Watch glasses” nail clubbing in patients with CINCA/NOMID (a–v)

в котором он оказался повышен до 738 мкг/л (норма — до 240 мкг/л). У 1 пациента с длительностью заболевания 33 года диагностирован амилоидоз (по данным биопсии двенадцатиперстной кишки). Только у 1 (12,5%) ребенка отмечена связь рецидивов с холодным воздействием.

Рентгенологические изменения обнаружены лишь у 1 пациента с большой длительностью заболевания и поздней его диагностикой (рис. 6).

Мутации в гене *NLRP3* выявлены в 6 из 8 случаев. У 2 пациентов в семейном анамнезе имелись КАПС и ревматоидный артрит (РА).

До включения в исследование пациенты получали симптоматическое лечение нестероидными противовоспалительными препаратами, антибактериальными или противовирусными, а также антигистаминными средствами. Из базисных противовоспалительных препаратов 2 больным назначали метотрексат и 1 — гидроксихлорохин без эффекта, 3 использовали глюкокортикоиды коротким курсом с временным и нестойким ответом. По мере нарастания длительности заболевания лечение практически не проводилось.

В ревматологическом центре всем больным были назначены ИЛ1 в стандартных дозах с их увеличением при недостаточной эффективности в соответствии с принятыми рекомендациями по терапии (см. табл. 4, 5, рис. 7). Анакинра применялась у 6 пациентов: у 5 — в качестве терапии первой линии (пациенты № 1, 2, 6, 7, 8) и у 1 — второй линии (после канакинумаба, пациент №5), наблюдался достоверный положительный ответ. При дальнейшем наблюдении 2 пациента (№1, 2) были переведены на канакинумаб в режиме 1 раз в 4 нед. Однако у одного из них отмечено ухудшение и возобновлено лечение анакинрой из-за недостаточной эффективности, у другого на фоне применения канакинумаба при хорошем ответе по всем параметрам сохранялась сильная головная боль, которая купировалась только на фоне введения анакинры. В связи с этим планируется возврат к лечению анакинрой. Канакинумаб получали 5 больных: 3 — в качестве терапии первой линии (№3, 4, 5) и 2 — второй линии (после анакинры, пациенты № 1, 2), пациент №1 был переведен на

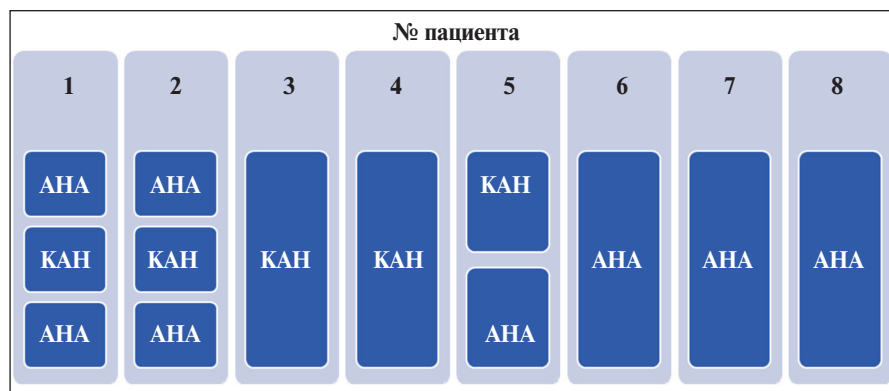


Рис. 7. Терапия иИЛ1 у пациентов с CINCA/NOMID. АНА – анакинра, КАН – канакинумаб

Fig. 7. *iIL1* therapy in patients with CINCA/NOMID. ANA – Anakinra, CAN – Canakinumab



Рис. 8. Динамика на фоне лечения иИЛ1 (анакинра) у пациента №2 с CINCA/NOMID
Fig. 8. Dynamics during treatment with *iIL1* (anakinra) in patient №2 with CINCA/NOMID

анакинру из-за недостаточного эффекта со стороны ЦНС и сохранения повышенных лабораторных показателей воспалительной активности (СОЭ, СРБ), смена препарата привела к значимой положительной динамике. Ответ на терапию иИЛ1 отмечался у всех больных (системные проявления уменьшились в течение нескольких дней), однако он был неполным в связи с тяжестью состояния и наличием необратимых органических нарушений (рис. 8, 9). Особенно это касалось патологии органов зрения, слуха и психоневрологической симптоматики. Длительность наблюдения пациентов и применения иИЛ1 с момента их назначения составила от 5 мес до 15 лет. Самое длительное лечение иИЛ1 (анакинра) у нашего первого 10-месячного пациента продемонстрировало очень хороший эффект с полным купированием воспалительной активности, обратным развитием органических повреждений и восстановлением функции органов (глаз, суставов, слуха, ЦНС) до возрастной нормы (см. рис. 8). У другого пациента (№3), у которого диагноз был установлен в 17 лет, также отмечался хороший эффект канакинумаба с выраженной положительной динамикой всех параметров (см. рис. 9), включая воспалительную активность и органические нарушения. Хотя полной нормализации состояния достичь не удалось,

терапия позволила значительно улучшить качество жизни и социальную адаптацию пациента в подростковом и взрослом периоде. Переносимость терапии даже при длительном применении (более 10 лет) была удовлетворительной. Серьезных нежелательных явлений, как и местных реакций на введение препаратов, не отмечалось ни в одном случае.

Обсуждение. Наша когорта пациентов с крайне редко встречающимся вариантом КАПС – синдромом CINCA/NOMID – включает 8 пациентов, что представляет значимым в количественном отношении для орфанной патологии. Все они попали на прием к ревматологу с разной длительностью заболевания, лишь 1 больной – довольно рано, на первом году жизни. При наличии у пациентов всех возможных органических нарушений и осложнений (кроме амилоидоза) раннее назначение и многолетнее применение иИЛ1 позволило практически полностью купировать воспалительные изменения, остановить прогрессирование и добиться обратного развития тяжелых осложнений. И хотя это заболевание, имеющее фатальный прогноз, дебютировало в первые полгода жизни, оно диагностировано у 3 пациентов довольно поздно, а у 1 – уже во взрослом состоянии. Практически у всех больных присутствовали характерные для CINCA/NOMID клиничко-лабораторные проявления, в том числе такие специфические, как поражение ЦНС и раннее развитие патологии слуха, которые в

сочетании с очень ранним дебютом следует трактовать именно как этот вариант КАПС, а не MWS. У 6 из 8 больных были выявлены мутации в гене *NLRP3*. Известно, что у 40% пациентов с CINCA/NOMID не удается обнаружить генетические мутации [1, 24, 25], в нашей когорте было 2 таких наблюдения. Именно у этих больных диагноз был установлен поздно (в 17 лет и 33 года). Трудности выявления генетических вариантов связаны с наличием соматических мутаций (мозаицизм), которые плохо определяются при стандартном исследовании одного гена по Сэнгеру [24, 25]. Это, вероятно, обуславливает необходимость проведения у негативных по мутациям пациентов расширенного генетического обследования (например, полноэкзомного секвенирования). Считается, что у большей части таких пациентов мутации возникают спорадически, а до рождения потомства они попросту не доживают.

Семейный анамнез был отягощен у 2 наших пациентов. В одном случае у матери диагностирован MWS с подтвержденной аналогичной мутацией в гене *NLRP3*, она получала терапию канакинумабом, в том числе во время беременности. В то же время у ребенка отмечалось развитие более тяжелой формы заболевания (CINCA/NOMID) практически сразу после рождения, он находится на терапии анакинрой с хорошим

эффектом. В другом случае у матери имелся диагноз РА, достоверность которого вызывает сомнения. Генетическое обследование на мутации в гене *NLRP3* у нее, как и у родителей остальных пациентов, не проводилось. В связи с улучшением прогноза и выживаемости таких больных в эпоху использования иИЛ1 у них появляется и будет нарастать способность воспроизводить потомство.

Серьезным осложнением у больных CINCA/NOMID следует считать развитие амилоидоза, частота которого составляет 20–40% [1, 8]. Амилоидоз был выявлен только у 1 (12,5%) нашего пациента, у которого заболевание диагностировано в 33 года. Амилоид обнаружен в биоптате двенадцатиперстной кишки, при этом клинических и лабораторных проявлений этого осложнения, нарушения функции почек не отмечено. Можно сделать вывод о том, что наиболее велик риск развития амилоидоза во взрослом состоянии, поэтому ранняя диагностика и своевременная таргетная терапия позволяют его избежать.

Все наши пациенты получали иИЛ1, что соответствует клиническим рекомендациям, эффективность такой терапии подтверждена практическим опытом [17, 20, 21, 26]. У всех больных был получен достоверный положительный ответ, наблюдалась удовлетворительная переносимость иИЛ1, несмотря на их длительное применение (у 1 пациента – около 15 лет). Ни у одного больного не выявлено каких-либо местных реакций на подкожное введение, которые нередко возникают, например у взрослых, а также при подкожном введении других препаратов. До настоящего времени важным остается вопрос о том, можно ли предотвратить развитие амилоидоза и тяжелых органических повреждений у пациентов с CINCA/NOMID, а в случае их наличия добиться обратного развития и восстановления утраченных функций. Особенно это касается неврологических нарушений, потери слуха, а также отставания в психомоторном и речевом развитии, которые наблюдаются очень рано, с первых лет жизни. Следует отметить, что проявления со стороны ЦНС на фоне применения иИЛ1 хоть и уменьшались, но полностью не купировались. При использовании короткодействующего препарата (анакинры) был получен лучший ответ, чем при назначении канакинумаба [27]. Оно подтверждается также данными литературы и обусловлено малым размером молекулы, повышающим способность ее проникновения через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) [28]. В связи с этим можно сделать важное за-



Рис. 9. Динамика на фоне лечения иИЛ1 (канакинумаб) у пациента №3 с CINCA/NOMID. Заболевание диагностировано и начата терапии в 2013 г. в возрасте 17 лет

Fig. 9. Dynamics during treatment with iIL1 (canakinumab) in patient №3 with CINCA/NOMID. The disease was diagnosed and therapy was started in 2013 at the age of 17

ключение о предпочтительном назначении анакинры у таких тяжелых пациентов. Рациональным следует считать последовательное применение короткодействующих и пролонгированных препаратов, особенно у маленьких детей или, наоборот, у взрослых пациентов. Однако наш опыт демонстрирует, что в ряде случаев продолжение введения анакинры оказалось более эффективным в отношении некоторых симптомов (чаще со стороны ЦНС), поэтому пациенты не были переведены на пролонгированный препарат. Тем не менее в нашей группе были наблюдения, когда назначение канакинумаба в качестве первой линии терапии оказалось высокоэффективным и не потребовало переключения на другой препарат. Поэтому подход к выбору терапии должен быть избирательным и персонализированным.

Заключение. Для CINCA/NOMID характерны очень раннее начало, тяжелое течение и плохой прогноз, и такие пациенты нуждаются в раннем назначении иИЛ1. При поражении ЦНС предпочтительно применение анакинры в связи с ее большей эффективностью благодаря лучшему проникновению через ГЭБ. В дальнейшем возможен перевод пациента на канакинумаб, однако для получения полного ответа иногда необходимо увеличение дозы препарата и сокращение интервала между введениями до 4 нед вместо 8 нед, рекомендованных при КАПС.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Hashkes PJ, Laxer RM, Simon A. Textbook of autoinflammation. Springer; 2019.
2. Lorber J. Syndrome for diagnosis: dwarfing, persistently open fontanelle; recurrent meningitis; recurrent subdural effusions with temporary

alternate-sided hemiplegia; high-tone deafness; visual defect with pseudopapilloedema; slowing intellectual development; recurrent acute polyarthritis; erythema marginatum, splenomegaly and iron-resistant hypochromic anaemia.

3. Proc R Soc Med. 1973 Nov;66(11):1070-1.
3. Prieur AM, Griscelli C. Arthropathy with rash, chronic meningitis, eye lesions and mental retardation. *J Pediatr.* 1981 Jul;99(1):79-83. doi: 10.1016/s0022-3476(81)80961-4.

4. Feldmann J, Prieur AM, Quartier P, et al. Chronic infantile neurological cutaneous and articular syndrome is caused by mutations in CIAS1, a gene highly expressed in polymorphonuclear cells and chondrocytes. *Am J Hum Genet.* 2002 Jul;71(1):198-203. doi: 10.1086/341357. Epub 2002 May 24.
5. Prieur AM, Griscelli C, Lampert F, et al. A chronic, infantile, neurological, cutaneous and articular (CINCA) syndrome, a specific entity analysed in 30 patients. *Scand J Rheumatol Suppl.* 1987;66:57-68. doi: 10.3109/03009748709102523.
6. Prieur AM. A recently recognized chronic inflammatory disease of early onset characterized by the triad of rash, central nervous system involvement and arthropathy. *Clin Exp Rheumatol.* 2001 Jan-Feb;19(1):103-6.
7. Hashkes PJ. Genetic syndromes in pediatric rheumatology. Medscape; 2005.
8. Кузьмина НН, Салугина СО, Федоров ЕС. Аутовоспалительные заболевания и синдромы у детей. Москва: ИМА-ПРЕСС; 2012. [Kuz'mina NN, Salugina SO, Fedorov ES. *Autovospalitel'nye zabolovaniya i sindromy u detei* [Auto-inflammatory diseases and syndromes in children]. Moscow: IMA-PRESS; 2012].
9. Barron K, Athreya B, Kastner D. Periodic fever syndromes and other inherited autoinflammatory diseases. In: Cassidy JT, editor. *Textbook of pediatric rheumatology*. 6th ed. Elsevier Saunders; 2011. P. 642-660.
10. Kitley JL, Lachmann HJ, Pinto A, Ginsberg L. Neurologic manifestations of the cryopyrin-associated periodic syndrome. *Neurology.* 2010 Apr 20;74(16):1267-70. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181d9ed69.
11. Lovell DJ, Bowyer SL, Solinger AM. Interleukine-1 Blockade by Anakinra Improves Clinical Symptoms in Patients With Neonatal-Onset Multisystem Inflammatory Disease. *Arthritis Rheum.* 2005 Apr;52(4):1283-6. doi: 10.1002/art.20953.
12. Goldbach-Mansky R, Dailey NJ, Canna SW, et al. Neonatal-onset multisystem inflammatory disease responsive to interleukin-1beta inhibition. *N Engl J Med.* 2006 Aug 10;355(6):581-92. doi: 10.1056/NEJMoa055137.
13. Sibley CH, Plass N, Snow J, et al. Sustained response and prevention of damage progression in patients with neonatal-onset multisystem inflammatory disease treated with anakinra: a cohort study to determine three- and five-year outcomes. *Arthritis Rheum.* 2012 Jul;64(7):2375-86. doi: 10.1002/art.34409.
14. Sibley CH, Chioato A, Felix S, et al. A 24-month open-label study of canakinumab in neonatal-onset multisystem inflammatory disease. *Ann Rheum Dis.* 2015 Sep;74(9):1714-9. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204877. Epub 2014 Jun 6.
15. Neven B, Marville I, Terrada C, et al. Long-term efficacy of the interleukin-1 receptor antagonist anakinra in ten patients with neonatal-onset multisystem inflammatory disease/chronic infantile neurologic, cutaneous, articular syndrome. *Arthritis Rheum.* 2010 Jan;62(1):258-67. doi: 10.1002/art.25057.
16. Ter Haar N, Lachmann H, Ozen S, et al. Treatment of autoinflammatory diseases: results from the Eurofever Registry and a literature review. *Ann Rheum Dis.* 2013 May;72(5):678-85. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-201268. Epub 2012 Jun 29.
17. Ter Haar NM, Oswald M, Jeyaratnam J, et al. Recommendations for the management of autoinflammatory diseases. *Ann Rheum Dis.* 2015 Sep;74(9):1636-44. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207546. Epub 2015 Jun 24.
18. Benedetti F, Gattorno M, Anton J, et al. Canakinumab for the treatment of autoinflammatory recurrent fever syndromes. *N Engl J Med.* 2018 May 17;378(20):1908-1919. doi: 10.1056/NEJMoa1706314.
19. Goldbach-Mansky R, Sibley C, Felix S, et al. Efficacy and safety of canakinumab in patients with NOMID/CINCA. *Ann Rheum Dis.* 2012;71(suppl. 3):291.
20. Romano M, Arici ZS, Piskin D, et al. The 2021 EULAR/American College of Rheumatology points to consider for diagnosis, management and monitoring of the interleukin-1 mediated autoinflammatory diseases: cryopyrin-associated periodic syndromes, tumour necrosis factor receptor-associated periodic syndrome, mevalonate kinase deficiency, and deficiency of the interleukin-1 receptor antagonist. *Ann Rheum Dis.* 2022 Jul;81(7):907-921. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-221801. Epub 2022 May 27.
21. Салугина СО, Федоров ЕС, Кузьмина НН. Современные подходы к диагностике, лечению и мониторингу пациентов с CAPS. Современная ревматология. 2016;10(2):4-11. [Salugina SO, Fedorov ES, Kuz'mina NN. Current approaches to diagnosis, treatment, and monitoring in patients with cryopyrin-associated periodic syndromes (CAPS). *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal.* 2016;10(2):4-11. (In Russ.). doi:10.14412/1996-7012-2015-1-60-65.
22. Kuemmerle-Deschner JB, Ozen S, Tyrrell PN, et al. Diagnostic criteria for cryopyrin-associated periodic syndrome (CAPS). *Ann Rheum Dis.* 2017 Jun;76(6):942-947. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209686. Epub 2016 Oct 4.
23. Gattorno M, Hofer M, Federici S, et al. Classification criteria for autoinflammatory recurrent fevers. *Ann Rheum Dis.* 2019 Aug;78(8):1025-1032. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215048. Epub 2019 Apr 24.
24. Tanaka N, Izawa K, Saito MK, et al. High incidence of NLRP3 somatic mosaicism in patients with chronic infantile neurologic, cutaneous, articular syndrome: results of an International Multicenter Collaborative Study. *Arthritis Rheum.* 2011 Nov;63(11):3625-32. doi: 10.1002/art.30512.
25. Saito M, Fujisawa A, Nishikomori R, et al. Somatic mosaicism of CIAS1 in a patient with chronic infantile neurologic, cutaneous, articular syndrome. *Arthritis Rheum.* 2005 Nov;52(11):3579-85. doi: 10.1002/art.21404.
26. Клинические рекомендации. Криопирин-ассоциированные периодические синдромы. [Clinical recommendations. Cryopyrin-associated periodic syndromes]. https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/758_1
27. Rigante D, Ansuini V, Caldarelli M, et al. Hydrocephalus in CINCA syndrome treated with anakinra. *Childs Nerv Syst.* 2006 Apr;22(4):334-7. doi: 10.1007/s00381-006-1280-3. Epub 2006 Mar 9.
28. Sjöström EO, Culot M, Leickt L, et al. Transport study of interleukin-inhibitors using a human in vitro model of the blood-brain barrier. *Brain Behav Immun Health.* 2021 Jul 31;16:100307. doi: 10.1016/j.bbih.2021.100307. eCollection 2021 Oct.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

16.12.2023/23.01.2024/27.01.2024

Заявление о конфликте интересов / Conflict of Interest Statement

Статья подготовлена в рамках фундаментальной научной темы №1021051302580-4.

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

The article was written as part of the basic science topic №1021051302580-4.

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

Салугина С.О. <https://orcid.org/0000-0003-3689-431X>

Федоров Е.С. <https://orcid.org/0000-0002-2282-1745>

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

Сравнительный анализ эффективности препаратов сенипрутуг (BCD-180) и адалимумаб в терапии активного рентгенологического аксиального спондилоартрита: результаты систематического обзора и скорректированного непрямого сравнения

Лиля А.М.^{1,2}, Дубинина Т.В.¹, Толкачева Д.Г.³, Сапожников К.В.⁴, Саблева Н.А.³, Морозова М.А.⁵, Пухтинская П.С.⁵

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

²кафедра ревматологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва; ³Российская академия народного хозяйства и государственной службы при Президенте Российской Федерации, Москва; ⁴ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России, Санкт-Петербург; ⁵АО «БИОКАД», Санкт-Петербург

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

³Россия, 119571, Москва, просп. Вернадского, 82, стр. 1; ⁴Россия, 194044, Санкт-Петербург,

ул. Академика Лебедева, 6; ⁵Россия, 198515, Санкт-Петербург, поселок Стрельна, ул. Связи, 34А

Цель исследования — сравнительная оценка клинической эффективности препаратов сенипрутуг (BCD-180) и адалимумаб (АДА) у взрослых пациентов с активным рентгенологическим аксиальным спондилоартритом (р-аксСпА).

Материал и методы. Выполнено скорректированное не прямое сравнение (СНС) без якоря на основе результатов ранее проведенного систематического обзора с учетом конфаундеров. Основу анализа составили результаты рандомизированных плацебо-контролируемых клинических исследований препаратов сенипрутуг (BCD-180-2/ELEFTA, NCT05445076) и АДА (ATLAS, NCT00085644), соответствующих критериям отбора. В качестве параметров эффективности были выбраны показатели ASAS40 и ASAS20 на неделе 24. Конфаундерами служили исходные значения индексов BASDAI, BASFI, процент лиц женского пола в исследуемой популяции, время от начала заболевания и исходный уровень СРБ.

Результаты и обсуждение. Как показало СНС, препарат сенипрутуг (BCD-180) значимо превосходил АДА по клинической эффективности. При выполненной коррекции для пары сенипрутуг (BCD-180)/АДА по параметрам ASAS40 и ASAS20 на неделе 24 отношение шансов составило 1,86 (95% доверительный интервал, ДИ — 1,15–3,02) и 2,21 (95% ДИ — 1,34–3,72) соответственно.

Заключение. Результаты СНС продемонстрировали статистически значимое превосходство препарата сенипрутуг (BCD-180) над АДА по ключевым показателям эффективности ASAS40 и ASAS20 на неделе 24 у взрослых пациентов с активным р-аксСпА. Включение отечественного инновационного препарата сенипрутуг в систему лечения активного р-аксСпА может способствовать уменьшению социально-экономического бремени данного заболевания благодаря обеспечению пациентов доступной эффективной и безопасной терапией на фоне оптимизации расходов здравоохранения.

Ключевые слова: рентгенологический аксиальный спондилоартрит; анкилозирующий спондилит; генно-инженерные биологические препараты; сенипрутуг (BCD-180); адалимумаб; систематический обзор; скорректированное не прямое сравнение.

Контакты: Полина Сергеевна Пухтинская; pukhtinskaia@biocad.ru

Для ссылки: Лиля АМ, Дубинина ТВ, Толкачева ДГ, Сапожников КВ, Саблева НА, Морозова МА, Пухтинская ПС. Сравнительный анализ эффективности препаратов сенипрутуг (BCD-180) и адалимумаб в терапии активного рентгенологического аксиального спондилоартрита: результаты систематического обзора и скорректированного непрямого сравнения. Современная ревматология. 2024;18(2):33–40. DOI: 10.14412/1996-7012-2024-2-33-40

Comparative analysis of the efficacy of seniprutug (BCD-180) and adalimumab in the treatment of active radiographic axial spondyloarthritis: results of a systematic review and matching-adjusted indirect comparison

Lila A.M.^{1,2}, Dubinina T.V.¹, Tolkacheva D.G.³, Sapozhnikov K.V.⁴, Sableva N.A.³, Morozova M.A.⁵, Pukhtinskaia P.S.⁵

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow; ²Department of Rheumatology, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Moscow; ³The Russian Presidential

Academy of National Economy and Public Administration, Moscow; ⁴Military Medical Academy named after S.M. Kirov, St. Petersburg; ⁵JSC BIOCAD, St. Petersburg
¹34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia; ²2/1, Barrikadnaya Street, Build. 1, Moscow 125993, Russia;
³82, Vernadsky Prospect, Build. 1, Moscow 119571, Russia; ⁴6, Academician Lebedev Street, St. Petersburg 194044, Russia; ⁵13A, Svyazi Street, Settlement of Strelna, St. Petersburg 198515, Russia

Objective: to compare the clinical efficacy of seniprutug (BCD-180) and adalimumab (ADA) in the treatment of adults with active radiographic axial spondyloarthritis (r-axSpA).

Materials and methods. Based on the results of a previously conducted systematic review, an unanchored matching-adjusted indirect comparison (MAIC) was performed, adjusting for confounding factors. The analysis was based on the results of randomized placebo-controlled clinical trials of seniprutug (BCD-180-2/ELEFTA, NCT05445076) and ADA (ATLAS, NCT00085644) that met the selection criteria. We chose ASAS40 and ASAS20 measurements at week 24 as efficacy outcomes. Initial BASDAI and BASFI indices, proportion of women in the study population, time from disease onset, and baseline C-reactive protein (CRP) levels were considered as confounders.

Results and discussion. The MAIC showed a statistically significant advantage in the clinical efficacy of seniprutug (BCD-180) over ADA. When adjusted, the odds ratios (OR) with 95% confidence intervals (CI) for seniprutug (BCD-180)/ADA were 1.86 (1.15; 3.02) and 2.21 (1.34; 3.72) for ASAS40 and ASAS20, respectively, at week 24.

Conclusion. The MAIC demonstrated statistically significant superiority of seniprutug (BCD-180) over ADA on the key efficacy endpoints ASAS40 and ASAS20 at week 24 in adults with active r-axSpA. The inclusion of the innovative domestic drug seniprutug into treatment paradigm of active r-axSpA will potentially reduce the socio-economic burden of this disease by providing an affordable, effective and safe therapy while optimizing healthcare costs.

Keywords: radiographic axial spondyloarthritis; ankylosing spondylitis; biologic disease-modifying antirheumatic drugs; seniprutug (BCD-180); adalimumab; systematic review; matching-adjusted indirect comparison.

Contact: Pukhtinskaia Polina Sergeevna; pukhtinskaia@biocad.ru

For reference: Lila AM, Dubinina TV, Tolkacheva DG, Sapozhnikov KV, Sableva NA, Morozova MA, Pukhtinskaia PS. Comparative analysis of the efficacy of seniprutug (BCD-180) and adalimumab in the treatment of active radiographic axial spondyloarthritis: results of a systematic review and matching-adjusted indirect comparison. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2024;18(2):33–40. DOI: 10.14412/1996-7012-2024-2-33-40

Аксиальный спондилоартрит (аксСпА) – заболевание из группы спондилоартритов, которое характеризуется хроническим воспалительным поражением осевого скелета, а также внескелетными и внеаксиальными проявлениями [1, 2]. АксСпА чаще всего манифестирует в молодом трудоспособном возрасте и в отсутствие эффективного подавления иммуновоспалительного процесса приводит к функциональным и структурным нарушениям, существенно ухудшающим качество жизни, развитию коморбидности и осложнений со стороны различных органов и тканей, что определяет медико-социальную значимость данной патологии [3]. Экономическое бремя аксСпА складывается прежде всего из косвенных затрат, обусловленных снижением и потерей трудоспособности, а также из прямых затрат, связанных с использованием ресурсов системы здравоохранения [3, 4].

За последние годы наметился прогресс в ранней диагностике аксСпА [5], что расширяет возможности применения своевременной эффективной терапии и ведет к уменьшению клинических проявлений, снижению риска прогрессирования и бремени заболевания в целом [3, 6]. В случаях недостаточной эффективности стандартной терапии нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) или невозможности ее использования из-за противопоказаний и проблем с переносимостью рассматривается назначение генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) и таргетных синтетических базисных противовоспалительных препаратов (тсБПВП). При этом приоритетным является персонализированный подход с учетом потребностей пациента и имею-

щей доказательной базы в отношении терапевтических вмешательств [1].

Благодаря углублению знаний о патогенезе аксСпА появляется возможность разработки препаратов с инновационным механизмом действия. Так, российскими учеными предложена новая мишень в виде сегмента TRBV9 рецептора аутореактивных CD8+ Т-лимфоцитов, которые могут играть иницилирующую роль в иммунопатогенезе аксСпА [7]. На основе этого механизма разработан препарат сенипрутуг (BCD-180)¹, обеспечивающий сугубо точечную деплецию аутореактивных TRBV9+ Т-лимфоцитов, составляющих менее 5% всего пула Т-клеток, что ведет к торможению иммуновоспалительного каскада без значимого подавления адаптивного иммунного ответа. В рандомизированном плацебо-контролируемом клиническом исследовании (РПКИ) BCD-180-2/ELEFTA (NCT05445076), включавшем 260 пациентов с подтвержденным диагнозом рентгенологического аксСпА (р-аксСпА), препарат сенипрутуг продемонстрировал клиническую эффективность и благоприятный профиль безопасности [8]. Первичной конечной точкой исследования явился показатель «доля пациентов, достигших 40% улучшения по критериям ASAS (Assessment of SpondyloArthritis International Society) на неделе 24», который составил 51,4 и 40,8% в группах, получавших сенипрутуг в дозах 7 и 5 мг/кг соответственно, по сравнению с 24% в группе плацебо (p<0,05 в обоих случаях). В отношении вторичных конечных точек также была показана эффективность исследуемых доз препарата сенипрутуг. В частности, у пациентов, получавших

¹АО «БИОКАД» (Россия).

сенипрутут в дозах 7 и 5 мг/кг, на протяжении 1-й недели терапии наблюдалось более значимое, чем в группе плацебо, снижение уровня лабораторных маркеров воспаления (СРБ и СОЭ), а также индексов ASDAS-СРБ (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score по уровню СРБ), BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) и BASFI (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index). При этом отмечались значимое снижение доли пациентов с очень высокой активностью р-аксСпА и увеличение числа больных с низкой активностью и неактивным заболеванием по ASDAS-СРБ. На фоне терапии сенипрутугом прогрессивно увеличивалась доля пациентов, достигших ASAS20/40, ASAS5/6, а также частичной ремиссии по ASAS.

В настоящее время отсутствуют прямые сравнительные клинические исследования (КИ) препарата сенипрутут с другими ГИБП или тсБПВП. При этом сопоставление эффективности различных терапевтических вмешательств является важным, поскольку позволяет определить место конкретного препарата в структуре лекарственной терапии и принять корректное клиническое решение в отношении определенной популяции пациентов.

Цель исследования – сравнительная оценка клинической эффективности препаратов сенипрутут (BCD-180) и адалимумаб (АДА) у взрослых пациентов с активным р-аксСпА.

Пациенты и методы. Непрямое сравнение выполнялось в соответствии с принятыми рекомендациями [9, 10]. С целью сравнения клинической эффективности препарата сенипрутут (BCD-180) и других ГИБП в качестве компаратора выбран АДА как стандарт терапии ГИБП.

Для анализа проведен отбор публикаций по результатам КИ препарата сравнения без ограничения временного диапазона путем систематического поиска с использованием следующих критериев:

- тип исследований: рандомизированные контролируемые КИ, в которых в качестве группы контроля выступает плацебо или активный препарат;
- оцениваемая популяция: взрослые пациенты (≥18 лет) европеоидной расы с подтвержденным диагнозом активного р-аксСпА (анкилозирующего спондилита, АС), соответствующие критериям ASAS (2009) и модифицированным Нью-Йоркским критериям (1984), имеющие неадекватный ответ на стандартную терапию НПВП, не получавшие ранее ГИБП и тсБПВП;
- исследуемая терапия – препарат АДА;
- основные показатели эффективности – доля пациентов, достигших на 24-й неделе терапии ответа, определяемого соответственно как 20 и 40% улучшение по критериям ASAS (ASAS20 и ASAS40) по шкале 0–10 как минимум в 3 из 4 доменов, оцениваемых пациентом: общая оценка активности заболевания, оценка уровня

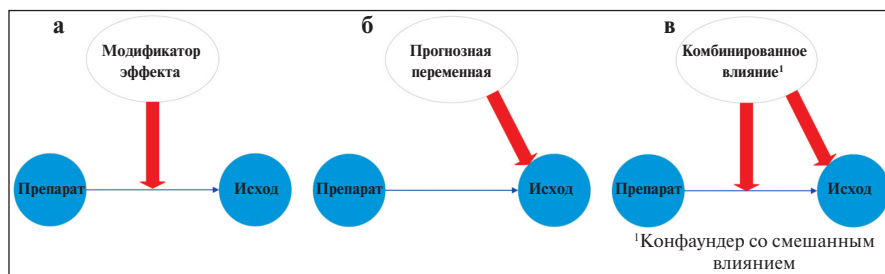


Рис. 1. Варианты вмешивающихся переменных, которые следует учитывать при СНС

Fig. 1. Options for confounding variables to be considered in the MAIC

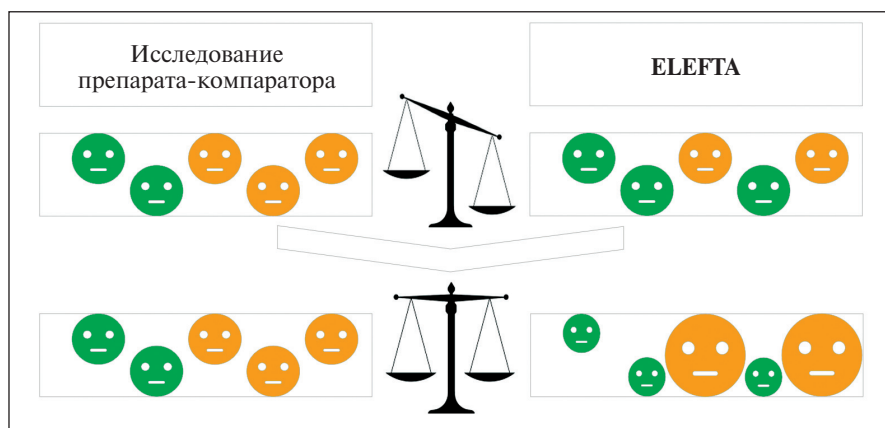


Рис. 2. Схема взвешивания при СНС
Fig. 2. Weighing scheme performing MAIC

боли в спине (вопрос 2 BASDAI), среднее значение вопросов 5 и 6 BASDAI, оценка функциональной активности по BASFI [11].

В анализ не включались публикации по результатам КИ, в которых оценивались эскалация дозы исследуемого препарата, а также популяция пациентов с нерентгенологическим аксСпА.

В настоящей работе были использованы результаты систематического поиска и сетевого метаанализа исследований, посвященных сравнительной оценке эффективности ГИБП у взрослых пациентов с р-аксСпА [12], в которых применялись более широкие критерии включения и невключения. В представленном сетевом метаанализе поиск проводился в базах данных PubMed, Embase и в научной электронной библиотеке eLIBRARY.RU; в списках литературы оригинальных обзоров и статей; в поиск включали также рандомизированные контролируемые КИ II–III фазы или сравнительные исследования, в которых оценивались эффективность и безопасность ГИБП, зарегистрированных в Российской Федерации для применения у пациентов с активным р-аксСпА. Кроме того, осуществлялся поиск следующих препаратов-компараторов: ингибиторов фактора некроза опухоли α – ФНО α (АДА, инфликсимаб, этанерцепт, голимумаб, цертолизумаба пэгол) и ингибиторов интерлейкина 17 (иксекизумаб, нетакимаб, секукинумаб). Для текущего исследования были отобраны КИ с АДА.

Методика скорректированного непрямого сравнения (СНС). Оценка проводилась методом СНС без якоря (общей группы сравнения) ввиду отсутствия общего компаратора и невоз-

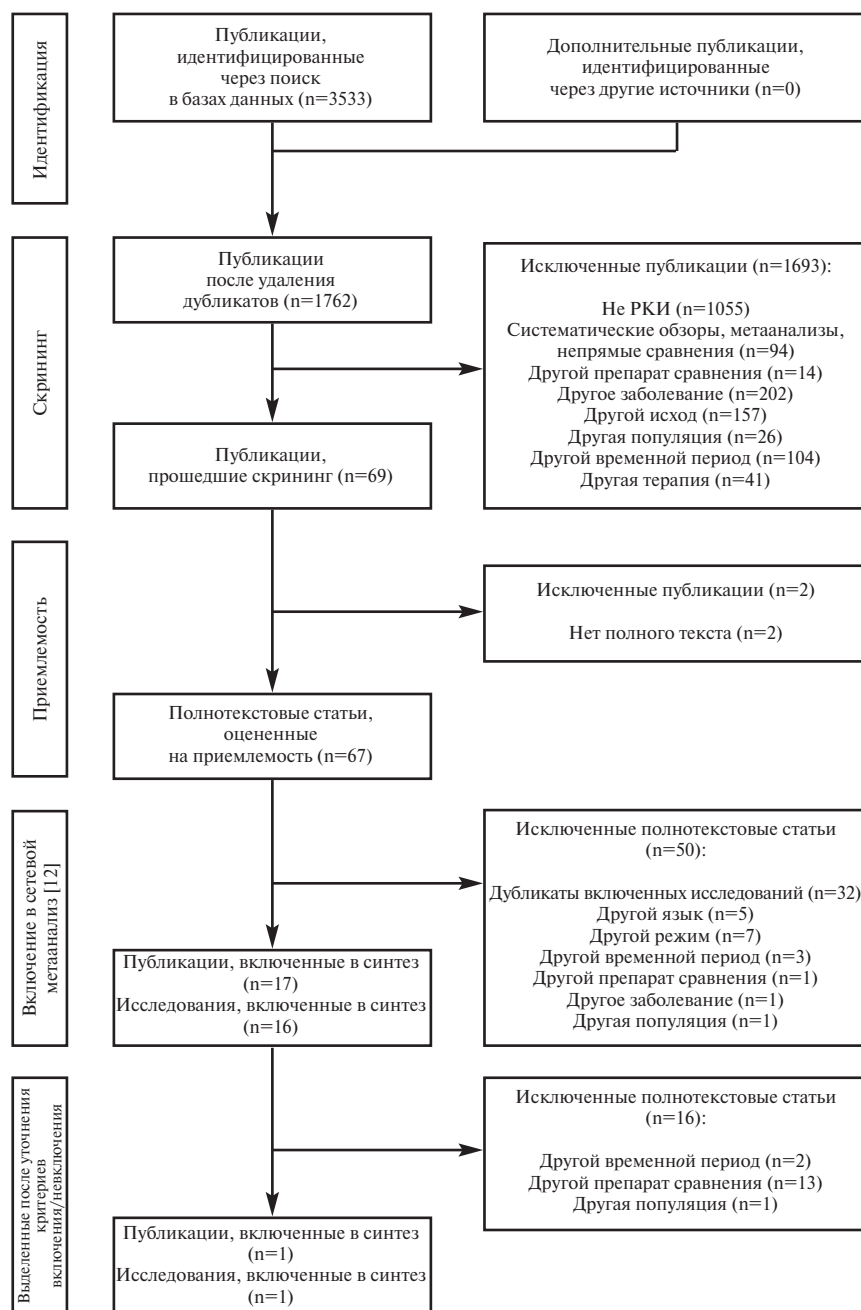


Рис. 3. Результаты отбора публикаций для проведения СНС эффективности препаратов сенипрутуг (BCD-180) и АДА в терапии р-аксСпА. РКИ – рандомизированное контролируемое исследование

Fig. 3. Results of the selection of publications for MAIC on the efficacy of drugs seniprutug (BCD-180) and ADA in the therapy p-axSpA. РКИ – randomized controlled trial

гнозные переменные), либо на то и другое одновременно. В целом такие переменные называются «вмешивающимися переменными», или «конфаундерами» (рис. 1).

СНС предусматривает выполнение «условного» head-to-head рандомизированного КИ с едиными критериями включения и невключения участников, а также «взвешивания» пациентов из КИ изучаемого препарата с приведением конфаундеров его популяции к агрегированным значениям популяции КИ препарата-компаратора. Итогом такой процедуры является расчет весов, отражающих шансы каждого пациента быть рандомизированным в группу КИ препарата-компаратора. Принцип взвешивания: чем больше вес, тем ближе пациент из КИ изучаемого препарата к популяции КИ препарата-компаратора и больше шанс на его рандомизацию в группу компаратора. Схематично процесс взвешивания представлен на рис. 2.

На следующем этапе методом логистической регрессии был выполнен расчет скорректированного отношения шансов (ОШ) достижения ASAS20 и ASAS40 на 24-й неделе терапии пациентами из КИ изучаемого препарата и из КИ препарата-компаратора. В качестве метода оценки адекватности коррекции по вмешивающимся переменным применен эффективный размер выборки (ЭРВ). Чем он ближе к размеру корректируемой выборки, тем выше статистическая мощность результатов. Дробные значения округлялись в сторону уменьшения. При необходимости аппроксимаций данных из графиков исследований препарата-компаратора выполнялась при помощи WebPlotDigitizer.

Анализ данных проведен в среде R-Studio 2022.07.2 (язык R 4.2.1). Сформирована база данных, содержащая индивидуальные показатели пациентов, получавших лечение исследуемым препаратом. Выбраны вмешивающиеся факторы (модификаторы эффекта и прогностические переменные), которые могли оказать влияние как на эффект исследуемого препарата, так и непосредственно

на наступление исхода (достижение пациентом ASAS20/ASAS40 после 24-й недели терапии). При отсутствии информации об оцениваемой конечной точке или вмешивающемся факторе заполнение пропусков не проводилось, пациент исключался из анализа.

но на наступление исхода (достижение пациентом ASAS20/ASAS40 после 24-й недели терапии). При отсутствии информации об оцениваемой конечной точке или вмешивающемся факторе заполнение пропусков не проводилось, пациент исключался из анализа.

Результаты. Как показал систематический поиск, для препарата АДА критериям отбора соответствовало рандомизированное контролируемое КИ ATLAS (NCT00085644)

Таблица 1. Результаты взвешивания популяции исследования BCD-180-2/ELEFTA для исхода ASAS40
Table 1. BCD-180-2/ELEFTA study population weighting results for the outcome ASAS40

Показатель	Целевое значение (КИ ATLAS), n=208	Нескорректированное значение (КИ ELEFTA), n=107	Скорректированное значение (КИ ELEFTA), n=107
BASDAI	6,30	6,14	6,30
BASFI	5,20	4,71	5,20
Пациенты женского пола, %	24,50	17,76	24,50
Длительность заболевания, годы	11,30	10,12	11,30
Концентрация СРБ, мг/л	18,00	23,87	18,00

Примечание. Здесь и в табл. 2: показатели представлены на момент первого введения препарата в виде среднего значения, если не указано иначе.

Таблица 2. Результаты взвешивания популяции исследования BCD-180-2/ELEFTA для исхода ASAS20
Table 2. BCD-180-2/ELEFTA study population weighting results for outcome ASAS20

Показатель	Целевое значение (КИ ATLAS), n=208	Нескорректированное значение (КИ ELEFTA), n=105	Скорректированное значение (КИ ELEFTA), n=105
BASDAI	6,30	6,15	6,30
BASFI	5,20	4,72	5,20
Пациенты женского пола, %	24,50	18,10	24,50
Длительность заболевания, годы	11,30	10,17	11,30
Концентрация СРБ, мг/л	18,00	23,94	18,00

Примечание. Размер выборки КИ ELEFTA представлен с учетом исключенных из анализа пациентов ввиду отсутствующих данных об исходе ASAS20 на неделе 24.

[15]. Схема отбора публикаций представлена на рис. 3. Параметры эффективности препарата сенипрутуг (BCD-180) взяты из КИ BCD-180-2/ELEFTA (NCT05445076) [8].

В выбранном КИ ATLAS проводилось сравнение АДА с плацебо и в качестве основных показателей эффективности использовались ASAS20 и ASAS40. По данным сетевого мета-анализа [12], это КИ имело неопределенный риск систематической ошибки по домену D5 ROB II tool (полнота представления результатов исследования) [16]. При оценке дизайна КИ ATLAS установлено, что группа плацебо после недели 12 переключалась на АДА и к неделе 24 представляла собой смешанную группу, поэтому не могла быть использована в настоящем исследовании в качестве общего компаратора для оценки пар относительных эффектов сенипрутуг – плацебо (КИ ELEFTA, взвешенная популяция) и АДА – плацебо (КИ ATLAS), а также для дальнейшего анализа пары сенипрутуг – АДА. Данное ограничение вызвано тем, что дизайн исследования BCD-180-2/ELEFTA предполагал наличие моногенной группы плацебо до недели 24 включительно, после чего осуществлялось переключение на терапию сенипрутугом. Несопоставимость группы-якоря между исследованиями является серьезным источником систематической ошибки непрямого сравнения [17], что обусловило использование метода СНС без якоря.

Для проведения сравнения взяты данные КИ BCD-180-2/

Таблица 3. Результаты сравнения препаратов сенипрутуг и АДА по показателям ASAS20 и ASAS40

Table 3. Results of the comparison of the drugs seniprutug and ADA according to the indicators ASAS20 and ASAS40

Исход	Коррекция	ЭРВ	ОШ (95% ДИ)
ASAS40	Нет	107	1,63 (1,01–2,61)
	Да	86	1,86 (1,15–3,02)
ASAS20	Нет	105	2,41 (1,46–4,03)
	Да	85	2,21 (1,34–3,72)

Примечание. Жирным шрифтом выделены статистически значимые различия ($p < 0,05$); ЭРВ представлен в виде целого числа, округленного в меньшую сторону. ЭРВ равен размеру выборки в случае отсутствия взвешивания (все веса пациентов равны единице). Различия ЭРВ для ASAS20 и ASAS40 вызваны тем, что при оценке ASAS20 были пропуски данных у 2 пациентов и результат расчета весов различался.

ELEFTA для группы пациентов, получавших терапию сенипрутугом в дозе 7 мг/кг, в связи с большей клинической эффективностью данной дозы [8] и ее выбором для дальнейшей клинической разработки препарата.

Синтез доказательств. В качестве вменяющихся переменных были использованы исходные значения BASDAI, BASFI, процент лиц женского пола в исследуемой популяции, время от начала заболевания и исходный уровень СРБ. Исходное значение BASDAI и уровень СРБ были выбраны как основные параметры, которые отражают активность заболевания и, согласно рекомендациям ЕМА (European Medicines Agency), являются важными прогностическими факторами ответа на терапию у пациентов с аксСпА [11]. По данным литературы, более высокие значения BASFI, свидетельствующие о более выраженных функциональных нарушениях, ас-

соцированы с меньшей частотой ответа на терапию [18, 19]. В настоящем исследовании исходный уровень BASFI использован в качестве конфаундера, так как значимые различия популяций по данному параметру могли оказать влияние на сопоставимость частоты достижения оцениваемых ответов на терапию. Время от появления симптомов заболевания определяет выраженность структурных изменений и функциональное состояние пациента на момент назначения терапии, в связи с чем также является фактором, влияющим на эффективность препарата [20]. Доля женщин в популяции выбрана в качестве конфаундера на основании результатов ряда исследований, показавших, что у женщин с аксСпА отмечаются значимо более низкая, чем у мужчин, эффективность лечения ингибиторами ФНО α , а также существенно более низкая приверженность терапии [18, 21].

Результаты взвешивания популяции исследования BCD-180-2/ELEFTA представлены в табл. 1 и 2 для исходов ASAS40 и ASAS20 соответственно.

Результаты нескорректированного и скорректированного сравнения по обоим исходам приведены в табл. 3.

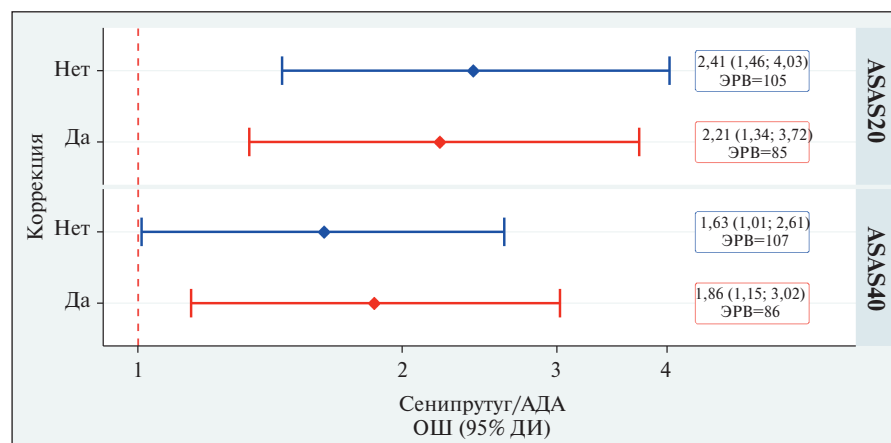


Рис. 4. Результат СНС препаратов сенипрутуг и АДА
Fig. 4. MAIC results for drugs seniprutug and ADA

Как показало СНС, сенипрутуг статистически значимо превосходит АДА по клинической эффективности (рис. 4).

Обсуждение. Глобальной целью лечения аксСпА является максимально длительное сохранение качества жизни пациента, связанного со здоровьем, посредством контроля симптомов воспаления, предупреждения прогрессирования структурных повреждений, сохранения и/или нормализации двигательной функции и социального статуса [1].

Несмотря на успехи, достигнутые в лечении ревматических заболеваний с использованием ГИБП и тсБПВП, остаются проблемы, связанные с ускользанием эффекта этих препаратов, развитием неблагоприятных реакций, обусловленных иммуносупрессией, а также необходимостью длительного частого введения лекарственных средств, подавляющих функцию провоспалительных цитокинов [6].

Разработанный российскими учеными инновационный механизм воздействия на аутореактивные TRBV9+ Т-лимфоциты, являющиеся инициальным звеном иммунопатогенетического каскада при аксСпА, был реализован в препарате сенипрутуг

(BCD-180) [7]. Возможность долгосрочного устранения (депляции) TRBV9+ Т-клеток сенипрутугом имеет несколько перспективных аспектов [7, 8]. Во-первых, при своевременном применении препарата создаются теоретические предпосылки для достижения устойчивой ремиссии и надежного торможения прогрессирования аксСпА с сохранением и улучшением структуры и функции тканей, вовлеченных в иммуновоспалительный процесс. Во-вторых, отсроченная репопуляция таргетных клеток и низкая иммуногенность препарата являются основанием для длительного удержания клинического эффекта и редкого его введения. Исследуемая схема введения 1 раз в 6 мес способствует оптимальному использованию ресурсов здравоохранения. В-третьих, точечное воздействие на ограниченный пул TRBV9+ Т-лимфоцитов, составляющих менее 5% всех Т-клеток, определяет благоприятный профиль безопасности при длительном применении без выраженной иммуносупрессии с сохранением протективных функций иммунной системы. Продемонстрированное в данном сравнительном анализе превосходство препарата сенипрутуг над АДА по клинической эффективности позволяет рассматривать его в качестве перспективной терапевтической опции у пациентов с аксСпА.

Проведение любого непрямого сравнения неизбежно сопровождается определенными ограничениями. Хотя использование индивидуальных данных пациентов было необходимо для коррекции различий между исследованиями, отсутствие общей группы сравнения (якоря) являлось существенным ограничением, поскольку невозможно было оценить показатели относительного эффекта. Вместе с тем методика не прямых сравнений без якоря, учитывающих исчерпывающий набор прогностических переменных и модификаторов эффекта, признана как в Российской Федерации, так и за ее пределами [9, 10, 13, 14].

При СНС принимались во внимание только известные и измеренные вмешивающиеся показатели и исключались ненаблюдаемые. Тем не менее адекватный эффективный размер выборки свидетельствовал о достаточной мощности сравнений.

Несмотря на указанные ограничения, благодаря высокому качеству данных и коррекции всех оценок с учетом клинически значимых конфаундеров полученные результаты непрямого сравнения можно считать надежными и обоснованными.

Заключение. Таким образом, на основании данных систематического обзора и СНС продемонстрировано статистически значимое превосходство препарата сенипрутуг (BCD-180) над АДА по ключевым показателям эффективности ASAS40 и ASAS20 на неделе 24 у пациентов с активным р-аксСпА. Включение отечественного инновационного препарата сенипрутуг в схему лечения активного р-аксСпА может способствовать снижению социально-экономического бремени этого заболевания за счет обеспечения пациентов доступной эффективной и безопасной терапией на фоне оптимизации расходов здравоохранения.

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

1. Ramiro S, Nikiphorou E, Sepriano A, et al. ASAS-EULAR recommendations for the management of axial spondyloarthritis: 2022 update. *Ann Rheum Dis*. 2023 Jan;82(1):19-34. doi: 10.1136/ard-2022-223296. Epub 2022 Oct 21.
2. Румянцева ДГ, Эрдес ШФ. Аксиальный спондилоартрит: современный взгляд на концепцию и эволюцию болезни. Современная ревматология. 2019;13(4):4-10. [Rumyantseva DG, Erdes ShF. 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.
3. Ли́ла АМ, Дубинина ТВ, Древалъ РО и др. Медико-социальная значимость и расчет экономического бремени аксиального спондилоартрита в Российской Федерации. Современная ревматология. 2022;16(1):20-25. [Lila AM, Dubinina TV, Dreval RO, et al. Medical and social significance and calculation of the economic burden of axial spondyloarthritis in the Russian Federation. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2022;16(1):20-25. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2022-1-20-25.
4. Yi E, Ahuja A, Rajput T, et al. Clinical, economic, and humanistic burden associated with delayed diagnosis of axial spondyloarthritis: a systematic review. *Rheumatol Ther*. 2020; 7:65-87. doi: 10.1007/s40744-020-00194-8.
5. Poddubnyy D. Classification vs diagnostic criteria: the challenge of diagnosing axial spondyloarthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2020 Oct 1;59(Suppl4):iv6-iv17. doi: 10.1093/rheumatology/keaa250.
6. Juanola X, Ramos MJM, Belzunegui JM, et al. Treatment Failure in Axial Spondyloarthritis: Insights for a Standardized Definition. *Adv Ther*. 2022 Apr;39(4):1490-1501. doi: 10.1007/s12325-022-02064-x. Epub 2022 Feb 24.
7. Britanova OV, Lupyr KR, Staroverov DB, et al. Targeted depletion of TRBV9+ T cells as immunotherapy in a patient with ankylosing spondylitis. *Nat Med*. 2023 Nov;29(11):2731-2736. doi: 10.1038/s41591-023-02613-z. Epub 2023 Oct 23.
8. Насонов ЕЛ, Мазуров ВИ, Ли́ла АМ и др. Эффективность и безопасность препарата BCD-180, моноклонального антитела к TRBV9+ Т-лимфоцитам, у пациентов с активным рентгенологическим аксиальным спондилоартритом: результаты 36 недель рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого клинического исследования фазы 2 ELEFTA. Научно-практическая ревматология. 2024;62(1):71-86. [Nasonov EL, Mazurov VI, Lila AM, et al. Effectiveness and safety of BCD-180, anti-TRBV9+ T-lymphocytes monoclonal antibody in patients with active radiographic axial spondyloarthritis: 36-week results of double-blind randomized placebo-controlled phase II clinical study ELEFTA. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia*. 2024;62(1):71-86. (In Russ.)].
9. Омеляновский ВВ, Авксентьева МВ, Сура МВ и др. Методические рекомендации по проведению непрямых сравнений лекарственных препаратов. Москва: ФГБУ «ЦЭККМП»; 2017. 32 с. [Omel'yanovskii VV, Avksent'eva MV, Sura MV, et al. *Metodicheskie rekomendatsii po provedeniyu nepryamykh sravnenii lekarstvennykh preparatov* [Methodological recommendations for conducting indirect comparisons of medicines]. Moscow: FGBU «TsEKKMP»; 2017. 32 p.].
10. Реброва ОЮ, Горяйнов СВ. Непрямые и смешанные сравнения медицинских технологий, сетевой метаанализ. Медицинские технологии. Оценка и выбор. 2013;(4):8-14. [Rebrova OYu, Goryainov SV. Indirect and mixed comparisons of medical technologies, network meta-analysis. *Meditsinskii tekhnologii. Otsenka i vybor*. 2013;(4):8-14. (In Russ.)].
11. European Medicines Agency. Guideline on the Clinical Investigation of Medicinal Products for the Treatment of Axial Spondyloarthritis. 2018. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-medicinal-products-treatment-axial-spondyloarthritis-revision-1_en.pdf
12. Дубинина ТВ, Гайдукова ИЗ, Соколова ВД и др. Эффективность и безопасность генно-инженерных биологических препаратов для лечения анкилозирующего спондилита: систематический обзор и метаанализ препаратов, зарегистрированных в РФ. Научно-практическая ревматология. 2020;58(6):646-657. [Dubinina TV, Gaydukova IZ, Sokolova VD, et al. Effectiveness and safety of biologics for the treatment of ankylosing spondylitis: Systematic literature review and network meta-analysis of treatments registered in the Russian Federation. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2020;58(6):646-657. (In Russ.)].
13. Phillippo D, Ades T, Dias S, et al. NICE DSU Technical Support Document 18: Methods for population-adjusted indirect comparisons in submissions to NICE. (Technical Support Documents). *NICE Decision Support Unit*. [http://www.nicedsu.org.uk/Populationadjusted-ICs-TSD\(3026862\).htm](http://www.nicedsu.org.uk/Populationadjusted-ICs-TSD(3026862).htm)
14. Phillippo DM, Ades AE, Dias S, Palmer S, Abrams KR, Welton NJ. Methods for Population-Adjusted Indirect Comparisons in Health Technology Appraisal. *Med Decis Making*. 2018 Feb;38(2):200-211. doi: 10.1177/0272989X17725740.
15. Van der Heijde D, Kivitz A, Schiff MH, et al; ATLAS Study Group. Efficacy and safety of adalimumab in patients with ankylosing spondylitis: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2006 Jul;54(7):2136-46. doi: 10.1002/art.21913.
16. Sterne JAC, Savovi J, Page MJ, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 2019 Aug 28;366:14898. doi: 10.1136/bmj.14898.
17. Signorovitch JE, Sikirica V, Erder MH, et al. Matching-adjusted indirect comparisons: a new tool for timely comparative effectiveness research. *Value Health*. 2012 Sep-Oct; 15(6):940-7. doi: 10.1016/j.jval.2012.05.004.
18. Macfarlane GJ, Pathan E, Jones GT, Dean LE. Predicting response to anti-TNF α therapy among patients with axial spondyloarthritis (axSpA): results from BSRBR-AS. *Rheumatology (Oxford)*. 2020 Sep 1;59(9):2481-2490. doi: 10.1093/rheumatology/kez657.
19. Wang R, Dasgupta A, Ward MM. Predicting Probability of Response to Tumor Necrosis Factor Inhibitors for Individual Patients With Ankylosing Spondylitis. *JAMA Netw Open*. 2022 Mar 1;5(3):e222312. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2022.2312.
20. Yi E, Ahuja A, Rajput T, et al. Clinical, Economic, and Humanistic Burden Associated With Delayed Diagnosis of Axial Spondyloarthritis: A Systematic Review. *Rheumatol Ther*. 2020 Mar;7(1):65-87. doi: 10.1007/s40744-020-00194-8
21. Rusman T, van Vollenhoven RF, van der Horst-Bruinsma IE. Gender Differences in Axial Spondyloarthritis: Women Are Not So Lucky. *Curr Rheumatol Rep*. 2018 May 12;20(6):35. doi: 10.1007/s11926-018-0744-2.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

17.02.2024/19.03.2024/22.03.2024

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья спонсируется компанией АО «БИОКАД». Толкачева Д.Г., Сапожников К.В., Саблева Н.А., Морозова М.А., Пухтинская П.С. на момент проведения настоящего исследования являлись сотрудниками компании 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 was sponsored by BIOCAD JSC. Tolkacheva D.G., Sapozhnikov K.V., Sableva N.A., Morozova M.A., Pukhtinskaia P.S. were employees of BIOCAD JSC at the time of this study.

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.

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

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

Толкачева Д.Г. <https://orcid.org/0000-0002-6314-4218>

Сапожников К.В. <https://orcid.org/0000-0002-2476-7666>

Саблева Н.А. <https://orcid.org/0000-0002-5809-9221>

Морозова М.А. <https://orcid.org/0000-0001-7755-7526>

Пухтинская П.С. <https://orcid.org/0000-0001-9790-8207>

Результаты неинтервенционного многоцентрового исследования тактики ведения пациентов с нерентгенологическим аксиальным спондилоартритом в условиях реальной клинической практики Российской Федерации (NiSpAR)

Дубинина Т.В.¹, Лиля А.М.^{1,2}, Квасова Е.В.³, Агафонова Е.М.¹, Андрианова И.А.¹, Иванова Л.В.⁴, Юрк Д.В.⁴, Гараева Н.А.⁴, Акулинушкина Е.Ю.⁴, Ведёхина А.Н.⁴, Башкова И.Б.⁵, Лапшина С.А.⁶, Грабовецкая Ю.Ю.⁷, Семенова Н.Ф.⁷, Валькова М.И.⁷, Кречикова Д.Г.⁸, Мажаяева О.С.⁸, Виноградова И.Б.⁹, Бугрова О.В.¹⁰, Волошенко М.С.¹⁰, Еникеева Г.Р.¹¹, Иммис Е.С.¹¹, Тимашева Л.Ф.¹¹, Бисерова Е.Э.¹¹, Шаймухаметова Л.З.¹¹, Патрикеева И.М.¹², Баракат А.А.¹³, Шестерня П.А.¹⁴, Никитина Н.М.¹⁵, Юпатова М.И.¹⁵, Аношенкова О.Н.¹⁶, Королев М.А.¹⁷, Убшаева Ю.Б.¹⁷, Василенко Е.А.¹⁸, Зонова Е.В.¹⁹, Несмеянова О.Б.²⁰, Богданова Е.А.²⁰, Мазуров В.И.²¹, Самигуллина Р.Р.²¹, Марусенко И.М.²²

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, ²кафедра ревматологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва; ³ГБУ Ростовской области «Клинико-диагностический центр «Здоровье», Ростов-на-Дону; ⁴БУЗ Удмуртской республики «Республиканский клинико-диагностический центр Минздрава Удмуртской Республики», Ижевск; ⁵ФГБУ «Федеральный центр травматологии, ортопедии и эндопротезирования» Минздрава России, Чебоксары; ⁶ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань; ⁷ГБУЗ Калининградской области «Калининградская областная клиническая больница», Калининград; ⁸ЧУЗ «Клиническая больница «РЖД-Медицина», Смоленск; ⁹ГУЗ «Ульяновская областная клиническая больница», Ульяновск; ¹⁰ГАУЗ «Оренбургская областная клиническая больница им. В.И. Войнова», Оренбург; ¹¹ГБУЗ Республики Башкортостан «Городская клиническая больница № 13», Уфа; ¹²ГБУЗ Тюменской области «Областная клиническая больница №1», Тюмень; ¹³ГБУЗ города Москвы «Городская клиническая больница им. В.П. Демикова Департамента здравоохранения города Москвы», Москва; ¹⁴ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, Красноярск; ¹⁵ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им В.И. Разумовского» Минздрава России, Саратов; ¹⁶Медицинский центр «Максимум здоровья», Томск; ¹⁷Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной лимфологии – филиал Института цитологии и генетики СО РАН, Новосибирск; ¹⁸Санкт-Петербургский государственный медицинский университет, Клиника высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова Санкт-Петербург; ¹⁹ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск; ²⁰ГБУЗ Челябинской области «Челябинская областная клиническая больница», Челябинск; ²¹ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова», Санкт-Петербург; ²²ГБУЗ Республики Карелия «Республиканская больница им. В.А. Баранова», Петрозаводск

¹Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; ²Россия, 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1; ³Россия, 344011, Ростов-на-Дону, пер. Доломановский, 70/3; ⁴Россия, 426009, Ижевск, ул. Ленина, 87Б; ⁵Россия, 428003, Чебоксары, ул. Федора Гладкова, 33; ⁶Россия, 420012, Казань, ул. Бутлерова, 49; ⁷Россия, 236016, Калининград, ул. Клиническая, 74; ⁸Россия, 214025, Смоленск, 1-й Краснофлотский пер., 15; ⁹Россия, 432063, Ульяновск, ул. III Интернационала, 7; ¹⁰Россия, 460024, Оренбург, ул. Аксакова, 23; ¹¹Россия, 450112, Уфа, ул. Нежинская, 28; ¹²Россия, 625023, Тюмень, ул. Котовского, 55; ¹³Россия, 109263, Москва,

ул. Шулева, 4; ¹⁴Россия, 660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1; ¹⁵Россия, 410012, Саратов, ул. Большая Казачья, 112; ¹⁶Россия, 634021, Томск, просп. Фрунзе, 172/3; ¹⁷Россия, 630117, Новосибирск, ул. Арбузова, 6; ¹⁸Россия, 190020, Санкт-Петербург, Набережная Фонтанки, 154; ¹⁹Россия, 630091, Новосибирск, Красный просп., 52; ²⁰Россия, 454048, Челябинск, ул. Воровского, 70; ²¹Россия, 191015, Санкт-Петербург, ул. Кировная, 41; ²²Россия, 185002, Петрозаводск, ул. Пирогова, 3.

NiSpAR — неинтервенционное многоцентровое исследование, целью которого являлось описание когорты пациентов с нерентгенологическим аксиальным спондилоартритом (нр-аксСпА) и подходов к его диагностике в Российской Федерации.

Материал и методы. В исследовании участвовало 20 исследовательских центров, расположенных в различных регионах Российской Федерации. Работа состояла из двух этапов: ретроспективного сбора данных за 12 мес до включения в исследование и проспективного наблюдения в течение 104 нед за пациентами, у которых был подтвержден диагноз нр-аксСпА.

В исследование было включено 272 пациента, соответствовавших критериям включения/невключения (Full Analysis Set, FAS). Средний возраст для FAS-популяции составил 38,7±11,0 лет. Диагноз нр-аксСпА был подтвержден у 159 (58,5%) из 272 пациентов. Из оставшихся 113 (41,5%) участников у 57 (50,4%) отсутствовала необходимая для подтверждения диагноза информация, у 34 (30,1%) не было рентгенограмм таза, 22 (19,5%) не соответствовали критериям ASAS для нр-аксСпА.

Результаты и обсуждение. Средний возраст больных нр-аксСпА составил 37,6±10,4 года, более половины из них (52,8%) были женщины. Медиана длительности заболевания равнялась 36 [12; 80] мес. У половины больных продолжительность болезни была более 2 лет, более чем у трети — менее 2 лет. Медиана уровня СРБ и СОЭ составила 5,0 [2,0; 12,0] мг/л и 11,0 [5,0; 18,0] мм/ч соответственно. BASDAI равнялся в среднем 3,5±2,0. Более чем в половине случаев (64,2%) он был >4. Средняя величина ASDAS-СРБ достигла 2,6±1,1. Только каждый 5-й участник (20,8%) имел низкую активность аксСпА, тогда как у 61,1% она была высокой (44,7%) и очень высокой (16,4%). Неактивное состояние зарегистрировано у небольшого количества больных (9,4%). Опыт лечения генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП) имелся у 22 (13,8%) больных, продолжал их использовать 21 (13,2%) пациент.

Заключение. Результаты ретроспективного этапа исследования показали, что в реальной клинической практике Российской Федерации сохраняется положительная тенденция к улучшению диагностики нр-аксСпА. Медиана длительности заболевания на момент включения в исследование составила 3 года. Более чем в 1,8 раза увеличилась частота использования магнитно-резонансной томографии. В то же время практикующие врачи по-прежнему сталкиваются с трудностями при установлении диагноза нр-аксСпА, а также с неудовлетворенной потребностью в ГИБП при лечении таких больных.

Ключевые слова: аксиальный спондилоартрит; нерентгенологический аксиальный спондилоартрит; диагностика; лечение.

Контакты: Татьяна Васильевна Дубинина; tatiana-dubinina@mail.ru

Для ссылки: Дубинина ТВ, Лила АМ, Квасова ЕВ, Агафонова ЕМ, Андрианова ИА, Иванова ЛВ, Юрк ДВ, Гараева НА, Акулинушкина ЕЮ, Ведёхина АН, Башкова ИБ, Лапина СА, Грабоветская ЮЮ, Семенова НФ, Валькова МИ, Кречикова ДГ, Мажеева ОС, Виноградова ИБ, Бугрова ОВ, Волошенко МС, Еникеева ГР, Имми ЕС, Тимашева ЛФ, Бисерова ЕЭ, Шаймухаметова ЛЗ, Патрикеева ИМ, Баракат АА, Шестерня ПА, Никитина НМ, Юпатова МИ, Аношенкова ОН, Королев МА, Убшаева ЮБ, Василенко ЕА, Зоннова ЕВ, Несмеянова ОБ, Богданова ЕА, Мазуров ВИ, Самигуллина РР, Марусенко ИМ. 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. DOI: 10.14412/1996-7012-2024-2-41-50

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*)

Dubinina T.V.¹, Lila A.M.^{1,2}, Kvasova E.V.³, Agafonova E.M.¹, Andrianova I.A.¹, Ivanova L.V.⁴, Yurk D.V.⁴, Garaeva N.A.⁴, Akulinushkina E.Y.⁴, Vedekhina A.N.⁴, Bashkova I.B.⁵, Lapshina S.A.⁶, Grabovetskaya Y.Y.⁷, Semenova N.F.⁷, Valkova M.I.⁷, Krechikova D.G.⁸, Mazhaeva O.S.⁸, Vinogradova I.B.⁹, Bugrova O.V.¹⁰, Voloshenko M.S.¹⁰, Enikeeva G.R.¹¹, Immis E.S.¹¹, Timasheva L.F.¹¹, Biserova E.E.¹¹, Shaimukhametova L.Z.¹¹, Patrikeeva I.M.¹², Barakat A.A.¹³, Shesternya P.A.¹⁴, Nikitina N.M.¹⁵, Yupatova M.I.¹⁵, Anoshenkova O.N.¹⁶, Korolev M.A.¹⁷, Ubshaeva Y.B.¹⁷, Vasilenko E.A.¹⁸, Zonova E.V.¹⁹, Nesmeyanova O.B.²⁰, Bogdanova E.A.²⁰, Mazurov V.I.²¹, Samigullina R.R.²¹, Marusenko I.M.²²

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow; ²Department of Rheumatology, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Moscow; ³Clinical and Diagnostic

Center "Zdorovie", Rostov-on-Don; ⁴Republican Clinical Diagnostic Center of the Ministry of Health of the Udmurt Republic, Izhevsk; ⁵Federal Center for Traumatology, Orthopedics and Endoprosthesis, Ministry of Health of Russia, Cheboksary; ⁶Kazan State Medical University, Ministry of Health of Russia, Kazan; ⁷Kaliningrad Regional Clinical Hospital, Kaliningrad; ⁸Clinical Hospital "RZD Meditsina", Smolensk; ⁹Ulyanovsk Regional Clinical Hospital, Ulyanovsk; ¹⁰Orenburg Regional Clinical Hospital named after V.I. Voynov, Orenburg; ¹¹City Clinical Hospital №13, Ufa; ¹²Regional Clinical Hospital №1, Tyumen; ¹³City Clinical Hospital named after V.P. Demikhov, Moscow Health Department, Moscow; ¹⁴Prof. V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Ministry of Health of Russia, Krasnoyarsk; ¹⁵Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky, Ministry of Health of Russia, Saratov; ¹⁶Medical Center "Maximum Zdorovia", Tomsk; ¹⁷Institute of Clinical and Experimental Lymphology – branch of the Institute of Cytology and Genetics SB RAS, Novosibirsk; ¹⁸Saint-Petersburg State Medical University, N.I. Pirogov Clinic of High Medical Technologies, St. Petersburg; ¹⁹Novosibirsk State Medical University, Ministry of Health of Russia, Novosibirsk; ²⁰Chelyabinsk Regional Clinical Hospital, Chelyabinsk; ²¹North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Ministry of Health of Russia, St. Petersburg, Russia; ²²Republican Hospital named after V.A. Baranova, Petrozavodsk 134A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia; ^{22/1}, Barrikadnaya Street, Build. 1, Moscow 125993, Russia; ³70/3, Dolomanovsky Lane, Rostov-on-Don 344011, Russia; ⁴87Б, Linin Street, Izhevsk 426009, Russia; ⁵33, Fedor Gladkov Street, Cheboksary 428003, Russia; ⁶49, Butlerov Street, Kazan 420012, Russia; ⁷74, Klinicheskaya Street, Kaliningrad 236016, Russia; ⁸15, Ist Krasnoflotsky Lane, Smolensk 214025, Russia; ⁹7, III Internatsionala Street, Ulyanovsk 432063, Russia; ¹⁰23, Aksakov Street, Orenburg 460024, Russia; ¹¹28, Nezhinskyy Street, Ufa 450112, Russia; ¹²55, Kotovskogo Street, Tyumen 625023, Russia; ¹³4, Shkulev Street, Moscow 109263, Russia; ¹⁴1, Partizan Zheleznyak Street, Krasnoyarsk 660022, Russia; ¹⁵112, Bolshaya Kazachya Street, Saratov 410012, Russia; ¹⁶172/3, Frunze Prospect, Tomsk 634021, Russia; ¹⁷6, Arbutov Street, Novosibirsk 630117, Russia; ¹⁸154, Fontanka Ymbankment, St. Petersburg 190020, Russia; ¹⁹52, Krasniy Prospect, Novosibirsk 630091, Russia; ²⁰70, Vorovskogo Street, Chelyabinsk 454048, Russia; ²¹41, Kirochnaya Street, St. Petersburg 191015, Russia; ²²3, Pirogov Street, Petrozavodsk 185002, Russia

NiSpAR is a non-interventional, multicenter study whose aim was to describe a cohort of patients with non-radiological axial spondyloarthritis (nr-axSpA) and approaches to its diagnosis in the Russian Federation.

Material and methods. The study involved 20 research centers in different regions of the Russian Federation. The work consisted of two phases: retrospective data collection 12 months before enrolment in the study and prospective observation of patients in whom the diagnosis of nr-axSpA was confirmed (104 weeks).

The study included 272 patients who met the inclusion and exclusion criteria (Full Analysis Set, FAS). The mean age of the FAS-population was 38.7±11.0 years. The diagnosis of nr-axSpA was confirmed in 159 (58.5%) of the 272 patients. Of the remaining 113 (41.5%) participants, 57 (50.4%) did not have the information required to confirm the diagnosis, 34 (30.1%) did not have pelvic radiographs, and 22 (19.5%) did not fulfil the ASAS criteria for nr-axSpA.

Results and discussion. The mean age of patients with nr-axSpA was 37.6±10.4 years, more than half of them (52.8%) were women. The median disease duration was 36 [12; 80] months. In half of the patients the disease duration was more than 2 years, in more than one third – less than 2 years. The median CRP and ESR values were 5.0 [2.0; 12.0] mg/l and 11.0 [5.0; 18.0] mm/h, respectively. The BASDAI averaged 3.5±2.0 and was >4 in more than half of the cases (64.2%). The mean ASDAS-CRP value reached 2.6±1.1. Only 1 in 5 participants (20.8%) had low axSpA activity, while in 61.1% it was high (44.7%) or very high (16.4%). An inactive state was found in a small number of patients (9.4%). Twenty two (13.8%) patients had treatment with biologic disease-modifying antirheumatic drugs (bDMARDs) in anamnesis, and 21 (13.2%) patients were still taking them.

Conclusion. The results of the retrospective phase of the study show that in real-life clinical practice in the Russian Federation there is a continued positive trend towards improving the diagnosis of nr-axSpA. The median duration of the disease at the time of enrolment in the study was 3 years. The frequency of use of magnetic resonance imaging has increased by more than 1.8 times. At the same time, practitioners still have difficulties in establishing the diagnosis of nr-axSpA and a shortage of bDMARDs for treatment of these patients.

Keywords: axial spondyloarthritis; non-radiological axial spondyloarthritis; diagnosis; treatment.

Contact: Tatyana Vasilievna Dubinina; tatiana-dubinina@mail.ru

For reference: Dubinina TV, Lila AM, Kvasova EV, Agafonova EM, Andrianova IA, Ivanova LV, Yurk DV, Garaeva NA, Akulinushkina EY, Vedekhina AN, Bashkova IB, Lapshina SA, Grabovetskaya YY, Semenova NF, Valkova MI, Krechikova DG, Mazhaeva OS, Vinogradova IB, Bugrova OV, Voloshenko MS, Enikeeva GR, Immis ES, Timasheva LF, Biserova EE, Shaimukhametova LZ, Patrikeeva IM, Barakat AA, Shesternya PA, Nikitina NM, Yupatova MI, Anoshenkova ON, Korolev MA, Ubshaeva YB, Vasilenko EA, Zonova EV, Nesmeyanova OB, Bogdanova EA, Mazurov VI, Samigullina RR, Marusenko IM. 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. DOI: 10.14412/1996-7012-2024-2-41-50

Аксиальный спондилоартрит (аксСпА) – заболевание с преимущественным поражением позвоночника и крестцово-подвздошных суставов (КПС), соответствующее классификационным критериям ASAS (Assessment of SpondyloArthritis international Society) для аксСпА [1]. Согласно критериям ASAS, пациенты с хронической болью в спине (ХБС), возникшей в возрасте до 45 лет, могут быть классифицированы как имеющие аксСпА, если у них при рентгенографии или магнитно-резонансной томографии (МРТ) КПС выявляются сакроилиит (СИ) и по крайней мере один признак, характерный для спондилоартрита (СпА), или HLA-B27 и не менее двух проявлений, свойственных заболеваниям данной группы [2]. Понятие «аксиальный спондилоартрит» включает в себя анкилозирующий спондилит (АС), или рентгенологический аксСпА (р-аксСпА) и нерентгенологический аксСпА (нр-аксСпА), которые дифференцируются на основе наличия или отсутствия определенных структурных изменений в КПС. В течение нескольких десятилетий выявление рентгенологических признаков СИ было необходимо для подтверждения диагноза АС главным образом потому, что они являлись обязательным компонентом модифицированных Нью-Йоркских критериев. Однако сложное строение КПС в совокупности с отсроченным по времени развитием их повреждений приводило к трудностям в интерпретации рентгенологического СИ и, как следствие, к существенной задержке установления диагноза [3]. Преимущества МРТ, заключающиеся в возможности обнаружения активных воспалительных очагов в КПС до того, как структурные дефекты будут видны на рентгенограммах, позволили идентифицировать аксСпА на более ранних стадиях. Было показано, что пациенты с р-аксСпА и нр-аксСпА сходны по клиническим проявлениям, но первые, как правило, имеют больше структурных повреждений. Примерно в 10–40% случаев нр-аксСпА прогрессирует до р-аксСпА в течение 2–10 лет [4].

Эпидемиологических данных о заболеваемости и распространенности аксСпА, удовлетворяющего критериям ASAS, недостаточно. Более того, методологические различия, включая дизайн исследования, структуру и широту охвата изучаемой популяции, встречаемость в ней HLA-B27, возможность проведения МРТ КПС при отсутствии рентгенологических изменений в этой области, качество работ, особенно тех, которые проводятся в условиях крупных медицинских центров, могут способствовать статистическим расхождениям [5]. Так, предполагаемые ежегодные показатели заболеваемости СпА в Словении составили 14,3 на 100 тыс. взрослых (95% доверительный интервал, ДИ 12,8–16,0): у мужчин – 16,2 и у женщин – 12,5. При этом практически в трети случаев (32,5%) диагностировался аксСпА, а ежегодная заболеваемость им равнялась 4,6 на 100 тыс. взрослых (95% ДИ 3,8–5,6). По мнению авторов, эта цифра явно занижена, так как оценка КПС не проводилась систематически и у 11,2% пациентов не определялось носительство антигена HLA-B27 [6]. Распространенность аксСпА в США, рассчитанная на основании анализа медицинских карт 861 случайным образом отобранного пациента 18 до 44 лет с ХБС из более чем 100 ревматологических клиник, достигала 0,7%, равномерно (по 0,35%) распределяясь между АС и нр-аксСпА [5]. Официальные эпидемиологические данные о количестве больных с нр-аксСпА в Российской Федерации отсутствуют. Согласно экспертной оценке, оно составляет примерно 30% (15–50%) всех пациентов с аксСпА (не менее 31 500 человек) [7].

Диагностика нр-аксСпА остается сложной задачей. Риск ошибок высок, поскольку ХБС может быть вызвана различными состояниями, в том числе нарушением осанки, дегенеративными изменениями или биомеханическим стрессом, включая интенсивные физические нагрузки, которые могут привести к активному воспалению, визуализируемому при МРТ [8]. Направление пациентов с аксСпА к ревматологу может существенно улучшить диагностику заболевания. Воспалительная боль в спине (ВБС) – часто используемый критерий для выявления лиц, которым требуется дальнейшее обследование с целью исключения аксСпА. При наличии ВБС вероятность аксСпА возрастает до 30% [9].

Среди перспективных направлений лечения аксСпА особого внимания заслуживает раннее вмешательство, которое может способствовать предотвращению прогрессирования рентгенологических изменений и структурных повреждений [10]. В связи с этим уточнение клинических данных, особенностей диагностики и совершенствование организации медицинской помощи больным с нр-аксСпА открывает возможности для лучшего понимания этого состояния и повышения качества ведения таких пациентов.

NiSpAR – неинтервенционное многоцентровое исследование, целью которого являлось описание когорты пациентов с нр-аксСпА и подходов к его диагностике в Российской Федерации.

Пациенты и методы. В исследовании участвовало 20 центров из различных регионов Российской Федерации. Работа состояла из двух этапов: ретроспективного сбора данных за 12 мес до включения в исследование и проспективного наблюдения в течение 104 нед за пациентами, у которых был подтвержден диагноз нр-аксСпА. Первичным источником информации являлась медицинская документация (медицинские карты, результаты лабораторных и инструментальных исследований). Сведения собирались врачами-исследователями в соответствии с утвержденной электронной Индивидуальной Регистрационной Картой (эИРК). После внесения в эИРК социально-демографических, клинических показателей и загрузки рентгенограмм и МРТ, выполненных в течение 12 мес до включения в исследование, все данные прошли проверку независимыми экспертами – рентгенологами и ревматологом – с целью подтверждения или исключения диагноза нр-аксСпА. Экспертная оценка проводилась не позднее 1 мес после внесения показателей в эИРК.

В проспективную и ретроспективную части исследования включали пациентов, соответствовавших *критериям включения*: возраст ≥ 18 лет; диагноз нр-аксСпА, впервые установленный за 12 мес до включения в исследование в соответствии с критериями ASAS для аксСпА [2]; добровольно подписанная форма информированного согласия. В проспективную часть исследования *не включали* больных с рентгенологическими признаками достоверного СИ ≥ 2 стадии с двух сторон или ≥ 3 –4 стадии с одной стороны по результатам централизованной оценки экспертом; имеющих противопоказания к проведению МРТ или заболевания, которые, по мнению врача-исследователя, могли повлиять на ее окончательные результаты.

Во время визита 1 были собраны демографические данные, семейный анамнез, сведения об инвалидности, курении, образовании, занятости, сопутствующих заболеваниях, хронологии появления симптомов аксСпА, наличии HLA-B27, результатах лабораторных (определение СОЭ и уровня СРБ)

и инструментальных методов обследования, проводимой терапии и причинах ее изменения, количестве визитов к специалистам до установления диагноза, влиянии заболевания на профессиональную деятельность и качество жизни. Активность заболевания и функциональные возможности оценивались с использованием общепринятых при аксСпА индексов: BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index), ASDAS-СРБ (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score по уровню СРБ), BASMI (Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index), BASFI (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index), MASES (Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score), учитывалось также число болезненных (ЧБС) и припухших (ЧПС) суставов из 44. Рентгенологические стадии СИ определялись по классификации Kellgren [11], воспалительные изменения КПС при МРТ – методом SPARCC (SPondyloArthritis Research Consortium of Canada MRI index) [12].

Исследование было одобрено этическим комитетом «БиоЭтика» (18.11. 2021, выписка №2 из протокола № 181) и локальным этическим комитетом при ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» (24.02.2022, выписка из протокола заседания №4).

Перед сбором данных все пациенты подписали форму информированного согласия.

В исследование было включено 272 пациента, соответствовавших критериям включения/невключения (Full Analysis Set, FAS). Средний возраст для FAS-популяции составил $38,7 \pm 11,0$ лет. Среди пациентов было 128 (47,1%) мужчин и 143 (52,6%) женщины, в 1 случае не было данных, касавшихся пола пациента. У 17 (6,3%) больных имелась инвалидность, в основном III группы (94,1%). При этом 10 (58,8%) из них получили статус инвалида по СпА и 7 (41,2%) – по другим заболеваниям. В FAS-популяции (n=272) диагноз нр-аксСпА был подтвержден у 159 (58,5%) пациентов. Из оставшихся 113 (41,5%) участников у 57 (50,4%) отсутствовала необходимая для подтверждения диагноза информация, у 34 (30,1%) не было рентгенограмм таза, а 22 (19,5%) не соответствовали критериям ASAS для нр-аксСпА (рис.1).

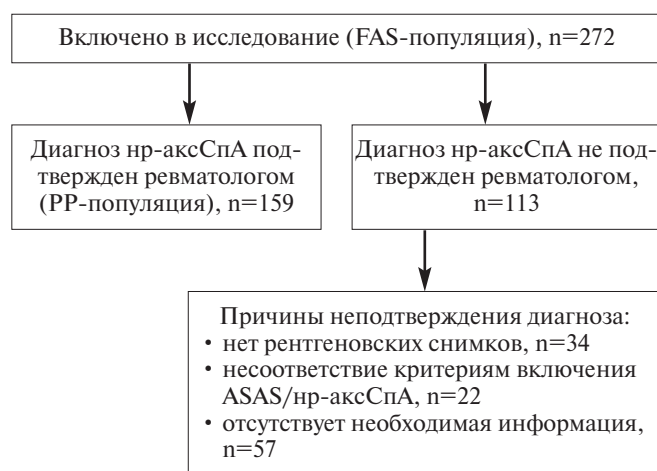


Рис. 1. Распределение пациентов в исследовании
Fig. 1. Distribution of patients in the study

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программных пакетов SPSS Statistics версии 26.0 (IBM, США) и R software версии 4.3.1. Применяли

Таблица 1. Исходная характеристика пациентов с подтвержденным диагнозом нр-аксСпА (n=159)
Table 1. Baseline characteristics of patients with confirmed diagnosis of nra-axSpA (n=159)

Показатель	Значение
Возраст, годы, $M \pm \sigma$	$37,6 \pm 10,4$
Пол, n (%): женщины мужчины	84 (52,8) 75 (47,2)
Длительность заболевания, мес, Me [25-й; 75-й перцентили]	36 [12; 80]
Длительность заболевания, n (%): <2 лет ≥2 лет нет данных	58 (36,5) 82 (51,6) 19 (11,9)
Образование, n (%): неизвестно высшее неоконченное высшее среднее	5 (3,2) 104 (65,4) 7 (4,4) 43 (27,0)
Занятость, n (%): не работает работает учащийся пенсионер	21 (13,2) 126 (79,2) 9 (5,7) 3 (1,9)
ИМТ, $кг/м^2$, $M \pm \sigma$ ИМТ <25 $кг/м^2$, n (%) ИМТ ≥25 $кг/м^2$, n (%)	$25,2 \pm 4,8$ 90 (56,6) 69 (43,4)
Статус курения, n (%): бывший курильщик курит не курит	17 (10,7) 12 (7,5) 130 (81,8)

только методы описательной статистики, тестирование гипотез не выполнялось. Количественные переменные представлены в виде среднего арифметического, стандартного отклонения ($M \pm SD$) или медианы и интерквартильного интервала (Me [25-й; 75-й перцентили]). Соответствие количественных переменных нормальному распределению проверяли методом построения частотных гистограмм. Для описания качественных переменных использовали частоту и долю (в %).

В данной статье представлены результаты первого (ретроспективного) этапа исследования NiSpAR.

Результаты. Демографические показатели и данные анамнеза пациентов, вошедших в PP-популяцию (n=159), приведены в табл. 1 и 2. Средний возраст больных нр-аксСпА – $37,6 \pm 10,4$ года. Более половины из них (52,8%) составили женщины. Медиана длительности заболевания равнялась 36 [12; 80] мес. У половины пациентов продолжительность болезни была более 2 лет, более чем у трети – менее 2 лет. Большая часть пациентов имела высшее образование и оплачиваемую работу: 65,4 и 79,2% соответственно. Как видно из табл. 1, на момент включения в исследование у большинства больных индекс массы тела (ИМТ) соответствовал норме, 81,8% никогда не курили. Внеаксиальные проявления встречались в подавляющем большинстве случаев (92,5%). При этом чаще выявлялись периферический артрит и энтезит. У 13,8% пациентов диагностирован коксит. У каждого 5-го больного

Таблица 2. Клиническая характеристика пациентов с нр-аксСпа (n=159)
Table 2. Clinical characteristics of patients with nr-axSpas (n=159)

Признак	Число пациентов с данным признаком, n (%)		
	да	нет	нет данных
Периферический артрит	71 (44,7)	87 (54,7)	1 (0,6)
Коксит	22 (13,8)	136 (85,5)	1 (0,6)
Энтезит	63 (39,6)	95 (59,7)	1 (0,6)
Дактилит	13 (8,2)	145 (91,2)	1 (0,6)
Увеит	13 (8,2)	145 (91,2)	1 (0,6)
Псориаз	18 (11,3)	140 (88,1)	1 (0,6)
Болезнь Крона	1 (0,6)	156 (98,1)	2 (1,3)
Язвенный колит	0	158 (99,4)	1 (0,6)
Отягощенный семейный анамнез	27 (17,0)	131 (82,4)	1 (0,6)
HLA-B27	83 (52,2)	62 (39,0)	14 (8,8)
Показатель	Значение		
СРБ, мг/л, Ме [25-й; 75-й перцентили]	5,0 [2,0; 12,0]		
СОЭ, мм/ч, Ме [25-й; 75-й перцентили]	11,0 [5,0; 18,0]		
BASDAI, ЧРШ, М±σ	3,5±2,0		
BASDAI, n (%):			
<4	102 (32,7)		
≥4	52 (64,2)		
нет данных	5 (3,1)		
ASDAS-СРБ, М±σ	2,6±1,1		
Активность заболевания, n (%):			
нет	15 (9,4)		
низкая	33 (20,8)		
высокая	71 (44,7)		
очень высокая	26 (16,4)		
нет данных	14 (8,8)		
BASFI, ЧРШ, М±σ	2,3±1,9		
BASMI, Ме [25-й; 75-й перцентили]	1 [0; 2]		
Экскурсия грудной клетки, см, М±σ	5,4±1,4		
MASES, Ме [25-й; 75-й перцентили]	0 [0; 2]		
ЧБС, Ме [25-й; 75-й перцентили]	1 [0; 4]		
ЧПС, Ме [25-й; 75-й перцентили]	0 [0; 1]		
Примечание. ЧРШ – числовая рейтинговая шкала (0–10).			

зафиксированы внескелетные проявления, среди которых самым частым был псориаз (см. табл. 2). У пациентов с увеитом среднее число обострений за предшествующий год составило 1,4±1,1. Следует отметить, что 72,3% пациентов имели более двух клинических признаков СпА.

Семейный анамнез был отягощен у 27 (17,0%) пациентов: по АС – у 6 (3,8%), по псориазу – у 13 (8,2%), по воспалительным заболеваниям кишечника (ВЗК) – у 4 (2,5%), по увеиту и СпА – в одинаковом проценте случаев (1,3%). Позитивными по антигену HLA-B27 были 52,2% участников.

Медиана уровня СРБ и СОЭ составила 5,0 [2,0; 12,0] мг/л и 11,0 [5,0; 18,0] мм/ч соответственно. Значение BASDAI в среднем равнялось 3,5±2,0. Более чем в половине случаев (64,2%) он был >4, что соответствовало высокой активности заболевания. Средняя величина ASDAS-СРБ достигла 2,6±1,1. Только каждый 5-й участник (20,8%) имел низкую активность аксСпА, тогда как 61,1% – высокую (44,7%) и очень высокую (16,4%). Неактивное состояние зарегистрировано у небольшого числа больных (9,4%).

В течение 12 мес до включения в исследование за медицинской помощью к терапевту обращались 127 (79,9%) пациентов (медиана числа обращений, МеЧО – 2 [2; 5]), к врачу общей практики (семейному врачу) – 14 (8,8%, МеЧО – 1 [0; 2]), к неврологу – 102 (64,2%, МеЧО – 2 [1; 5]), к травматологу-ортопеду – 45 (28,3%, МеЧО – 1,5 [1; 2]), к дерматовенерологу – 12 (7,5%, МеЧО – 4 [1; 9]), к офтальмологу – 11 (6,9%, МеЧО – 1 [0; 4]), к гастроэнтерологу – 9 (5,7%, МеЧО – 1 [0; 2]) и к хирургу – 19 (11,9%, МеЧО – 1 [1; 1,5]), рис. 2.

Информация о ранее проведенных исследованиях представлена в табл. 3. У большинства пациентов использовались лучевые методы исследования: у 91,8% – рентгенография, преимущественно костей таза (90,6%), у 88,1% – МРТ, причем более чем у половины больных (76,7%) – КПС и практически у каждого второго (46,5%) – позвоночника.

Терапия, которую получали пациенты с нр-аксСпА в течение 12 мес до включения в исследование, отражена в табл. 4. Большинство больных применяли (94,3%) нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) и продолжали использовать их на момент включения в исследование (72,3%). Базисные противовоспалительные препараты (БПВП) назначались в 34,6% случаев, и на текущий момент их получали 28,3% пациентов. Системная

терапия глюкокортикоидами (ГК) как в анамнезе, так и при включении в исследование проводилась у небольшой части больных – 6,3 и 3,8% соответственно. Среднее количество внутрисуставных инъекций ГК составило 1,9±0,9. Опыт лечения генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП) имелся у 22 (13,8%) больных, и 21 (13,2%) из них продолжал их использовать.

Обсуждение. Во всем мире диагностика аксСпА обычно запаздывает. Более 10 лет назад сообщалось, что задержка с установлением диагноза составляет 5–10 лет [13, 14]. Однако

ранняя диагностика заболевания имеет решающее значение для достижения оптимального ответа на лечение [15]. Благодаря внедрению МРТ стало возможным выявлять аксСпА на более ранних стадиях, что нашло отражение в увеличении количества участников клинических исследований с меньшей продолжительностью болезни. До недавнего времени не существовало единого мнения о том, как классифицировать больных с ранней стадией аксСпА, что создавало определенные трудности в наборе однородной популяции пациентов. В связи с необходимостью стандартизации термина «ранний аксиальный спондилоартрит» ASAS был разработан проект SPEAR (Spondyloarthritis EARly definition). Была сформулирована дефиниция раннего аксСпА, поддержанная 88% членами этой организации. Согласно предложенной терминологии, «ранний аксиальный спондилоартрит» определяется как продолжительность аксиальных симптомов ≤ 2 лет. Аксиальные симптомы должны включать боль в позвоночнике/ягодицах или утреннюю скованность и рассматриваться ревматологом как связанные с аксСпА [16].

В изучаемой нами когорте больных медиана длительности заболевания составила 36 [12; 80] мес, при этом в 36,5% случаев она была меньше 2 лет. По нашему мнению, эти данные свидетельствуют об эффективности проведения образовательных программ для преодоления проблемы поздней диагностики аксСпА [17]. В то же время из 113 больных, у которых диагноз нр-аксСпА не был подтвержден, у 22 (19,5%) в соответствии с независимой оценкой экспертов признаков аксСпА не было. Эти цифры указывают на то, что несмотря на все последние разработки, касающиеся концепции и диагностики аксСпА, практикующие врачи по-прежнему сталкиваются с трудностями при установлении диагноза.

Согласно стратегии раннего выявления аксСпА, предложенной ASAS, лица с ХБС, развившейся в возрасте до 45 лет, наличием ВБС или по крайней мере одного признака, характерного для СпА, должны быть направлены к ревматологу [18]. Однако не у всех пациентов с этим заболеванием имеется ВБС. Частота ее выявления при использовании разных критериев варьируется от 63 до 92% [19]. Более того, применение критериев ASAS для аксСпА тесно связано с диагностикой на уровне группы, но эти критерии не подходят для подтверждения диагноза у отдельных пациентов. Таким образом, распознавание аксСпА на ранней стадии требует от врача в первую очередь знаний о СпА, а также опыта в обобщении информации, полученной в ходе диагностического обследования и дифференциальной диагностики [20]. Было показано, что у 15% пациентов, имевших более четырех при-

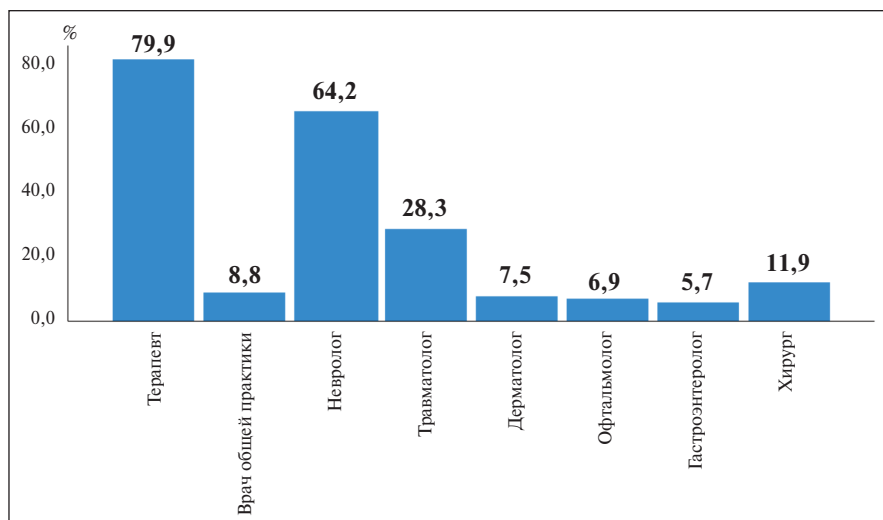


Рис. 2. Число обращений к разным специалистам в течение 12 мес до включения в исследование

Fig. 2. Number of visits to different specialists within 12 months prior to enrolment in the study

Таблица 3. Инструментальные и лабораторные исследования, проводившиеся до установления диагноза нр-аксСпА (n=159)

Table 3. Instrumental and laboratory examination performed prior to diagnosis of nr-axSpA (n=159)

Вид исследования	Число больных, n (%)
Рентгенография:	
проводилась	146 (91,8)
не проводилась	11 (6,9)
нет данных	2 (1,3)
костей таза	144 (90,6)
отдельных суставов	24 (15,1)
позвоночника	16 (10,1)
МРТ:	
проводилась	140 (88,1)
не проводилась	17 (10,7)
нет данных	2 (1,3)
КПС	122 (76,7)
отдельных суставов	20 (12,6)
позвоночника	74 (46,5)

Примечание. У ряда пациентов проводились рентгенография и МРТ нескольких зон.

знаков СпА, и у 13% больных, положительных по HLA-B27, с двумя-тремя проявлениями СпА, которые с большой долей вероятности должны были иметь клинический диагноз аксСпА, такой диагноз не был подтвержден ревматологом. Исходя из этого в клинической практике простое наличие симптомов, характерных для СпА, не должно автоматически приводить к установлению диагноза аксСпА. Внеаксиальные проявления у наших больных встречались в 92,5% случаев, а каждый 5-й участник исследования имел внескелетные проявления. Более двух клинических признаков СпА зарегистрировано у 115 (72,3%) пациентов.

Мы рассчитываем, что проспективный этап исследования позволит более детально изучить и понять как позитивные, так и негативные стороны стратегий диагностики аксСпА в реальной клинической практике в Российской Федерации. Но уже сегодня можно констатировать, что ситуация с обращением к врачам по поводу ХБС, а также с назначением рент-

Таблица 4. Терапия в анамнезе, n (%)
Table 4. Treatment history, n (%)

Класс препаратов	Терапия проводилась	Терапия не проводилась	Нет данных
НПВП:			
принимал ранее	150 (94,3)	8 (5,0)	1 (0,6)
принимает на момент включения в исследование	115 (72,3)	31 (19,5)	13 (8,2)
ГК:			
принимал ранее	10 (6,3)	148 (93,1)	1 (0,6)
принимает на момент включения в исследование внутрисуставно	6 (3,8)	7 (4,4)	146 (91,8)
БПВП:			
принимал ранее	55 (34,6)	103 (64,8)	1 (0,6)
принимает на момент включения в исследование	45 (28,3)	8 (5,0)	106 (66,6)
тсБПВП:			
принимал ранее	—	157 (98,7)	2 (1,3)
принимает на момент включения в исследование	—	—	159 (100)
ГИБП:			
получал ранее	22 (13,8)	136 (85,5)	1 (0,6)
получает на момент включения в исследование	21 (13,2)	1 (0,6)	137 (86,2)

Примечание. тсБПВП – таргетные синтетические базисные противовоспалительные препараты.

целом были сопоставимы. В то же время у наших пациентов по сравнению с российской когортой КоРСАр обращали на себя внимание большая частота высокой активности как по BASDAI (64,2 и 46,4%), так и по ASDAS-СРБ (61,1 и 39,2%), а также более высокий уровень СРБ (в среднем 3,5 и 5,0 мг/л соответственно) [22]. Мы предполагаем, что эти различия могут быть связаны с меньшей продолжительностью заболевания у больных когорты КоРСАр.

Важным является вопрос о подходах к ведению пациентов в реальной клинической практике. По современным рекомендациям, НПВП рассматриваются в качестве первой линии терапии аксСпА. При сохраняющейся высокой активности заболевания на фоне неэффективности традиционного лечения назначают ГИБП или тсБПВП [23]. Согласно полученным данным, опыт применения НПВП в анамнезе имелся у 94,3% больных, на момент включения в исследование использование этих препаратов продолжали 72,1% пациентов. Лишь в 13,8 и 13,2% случаев соответственно в анамнезе и на момент включения в исследование применялись ГИБП, что свидетельствует о неудовлетворенной потребности больных нр-аксСпА в данном виде лечения, учитывая большую пропорцию лиц с высокой активностью заболевания (64,2 и 61,1% по BASDAI и ASDAS-СРБ соответственно).

Заключение. Таким образом, результаты ретроспективного этапа исследования показали, что в реальной клинической практике Российской Федерации сохраняется положительная тенденция к улучшению диагностики нр-аксСпА. Медиана длительности заболевания на момент включения в исследование составила 3 года. Более чем в 1,8 раза увеличилось использование МРТ. В то же время практикующие врачи по-прежнему сталкиваются с трудностями при установлении диагноза, а также с неудовлетворенной потребностью в ГИБП при лечении больных нр-аксСпА.

генографии за последние 15 лет существенно не поменялась [14]: после терапевта невролог продолжает оставаться самым востребованным специалистом. В то же время частота использования МРТ увеличилась более чем в 1,8 раза: с 47,5 до 88,1%. Эти данные указывают на высокую осведомленность врачей о роли методов визуализации в диагностике аксСпА.

При сравнении исходных характеристик пациентов с нр-аксСпА, наблюдавшихся в настоящей работе и в других когортных исследованиях [21], не выявлено существенных различий в основных клинических проявлениях. Как и в предыдущих работах, среди больных с нр-аксСпА преобладали женщины. Активность заболевания (по BASDAI и ASDAS), функциональный статус (по BASFI, BASMI), СОЭ и уровень СРБ у наших больных и в западных группах пациентов в

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Эрдес ШФ, Бадюкин ВВ, Бочкова АГ и др. О терминологии спондилоартритов. Научно-практическая ревматология. 2015;53(6):657-60. [Erdes ShF, Badokin VV, Bochkova AG, et al. On the terminology of spondyloarthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2015;53(6):657-60. (In Russ.)].
2. 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.
3. Baraliakos X, Hermann KG, Braun J. Imaging in axial spondyloarthritis: diagnostic problems and pitfalls. *Rheum Dis Clin North Am*. 2012 Aug;38(3):513-22. doi: 10.1016/j.rdc.2012.08.011. Epub 2012 Sep 25.
4. Kleinert S, Schuch F, Rapp P, et al. Radiographic and non-radiographic axial spondyloarthritis are not routinely distinguished in everyday clinical care: an analysis of real-world data from rheumatology practices. *Rheumatol Int*. 2024 Apr;44(4):653-661. doi: 10.1007/s00296-023-05463-7. Epub 2023 Oct 8.
5. Akkoc N, Khan MA. Is Axial Spondyloarthritis More Common Than Rheumatoid Arthritis? *Curr Rheumatol Rep*. 2020 Jul 25;22(9):54. doi: 10.1007/s11926-020-00934-3
6. Hocevar A, Potocnik Pucelj N, Jese R, et al. The incidence of spondyloarthritis in Slovenia. *Medicine (Baltimore)*. 2019 Jun;98(26):e16177. doi: 10.1097/MD.00000000000016177
7. Лила АМ, Древаль РО, Шипицын ВВ. Оценка организации медицинской помощи и лекарственного обеспечения при ревматических заболеваниях и социально-экономического бремени этих болезней в

- Российской Федерации. Современная ревматология. 2018;12(3):112-119. [Lila AM, Dreval RO, Shipitsyn VV. Assessment of organization of medical care and drug provision for patients with rheumatic diseases, and the socioeconomic burden of these diseases in the Russian Federation. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2018;12(3):112-119. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2018-3-112-11.
8. McGonagle D, Ramonda R, Scagnellato L, Sciffignano S, Weddell J, Lubrano E. A strategy towards disentangling treatment refractory from misdiagnosed axial Spondyloarthritis. *Autoimmun Rev*. 2023 Aug 3:103405. doi: 10.1016/j.autrev.2023.103405. Epub ahead of print.
9. Hermann J, Giessauf H, Schaffler G, et al. Early spondyloarthritis: usefulness of clinical screening. *Rheumatology (Oxford)*. 2009 Jul; 48(7):812-6. doi: 10.1093/rheumatology/kep119
10. Mauro D, Forte G, Poddubnyy D, Ciccia F. The Role of Early Treatment in the Management of Axial Spondyloarthritis: Challenges and Opportunities. *Rheumatol Ther*. 2024 Feb; 11(1):19-34. doi: 10.1007/s40744-023-00627-0. Epub 2023 Dec 18.
11. Смирнов АВ, Эрдес ШФ. Оптимизация рентгенодиагностики анкилозирующего спондилита в клинической практике — значимость обзорного снимка таза. Научно-практическая ревматология. 2015; 53(2):175-181. [Smirnov AV, Erdes ShF. Optimization of X-ray diagnosis of ankylosing spondylitis in clinical practice: Importance of a plain X-ray film of the pelvis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2015;53(2):175-181. (In Russ.)].
12. Тюхова ЕЮ. Магнитно-резонансная томография позвоночника и крестцово-подвздошных суставов у больных спондилоартритами. Научно-практическая ревматология. 2012;50(2):106-111. [Tyukhova EYu. Magnetic resonance imaging of the spine and sacroiliac joints in patients with spondyloarthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2012;50(2):106-111. (In Russ.)].
13. Feldtkeller E, Bruckel J, Khan MA. Scientific contributions of ankylosing spondylitis patient advocacy groups. *Curr Opin Rheumatol*. 2000 Jul;12(4):239-47. doi: 10.1097/00002281-200007000-00002;
14. Дубинина ТВ, Эрдес ШФ. Причины поздней диагностики анкилозирующего спондилита в клинической практике. Научно-практическая ревматология. 2010; 48(2):43-48. [Dubinina TV, Erdes ShF. Reasons for late diagnosis of ankylosing spondylitis in clinical practice. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2010;48(2):43-48. (In Russ.)].
15. Redeker I, Callhoff J, Hoffmann F, et al. Determinants of diagnostic delay in axial spondyloarthritis: an analysis based on linked claims and patient-reported survey data. *Rheumatology (Oxford)*. 2019 Sep 1;58(9): 1634-1638. doi: 10.1093/rheumatology/kez090
16. Navarro-Compan V, Benavent D, Capelusnik D, et al. ASAS consensus definition of early axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2023 Jun 15:ard-2023-224232. doi: 10.1136/ard-2023-224232. Online ahead of print.
17. Лапшина СА, Мясоутова ЛИ, Мухина РГ, Салихов ИГ. Результативность образовательных программ по раннему выявлению анкилозирующего спондилита для врачей первичного звена в г. Казани. Научно-практическая ревматология. 2014; 52(2):183-186. [Lapshina SA, Myasoutova LI, Mukhina RG, Salikhov IG. Effectiveness of educational programs on early diagnosis of ankylosing spondylitis for primary care physicians in Kazan. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2014; 52(2):183-186. (In Russ.)].
18. 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 Apr 15;101(15):e29063. doi: 10.1097/MD.00000000000029063
19. Robinson PC, van der Linden S, Khan MA, Taylor WJ. Axial spondyloarthritis: concept, construct, classification and implications for therapy. *Nat Rev Rheumatol*. 2021 Feb;17(2): 109-118. doi: 10.1038/s41584-020-00552-4. Epub 2020 Dec 23.
20. Ez-Zaitouni Z, Bakker PAC, van Lunteren M, et al. Presence of multiple spondyloarthritis (SpA) features is important but not sufficient for a diagnosis of axial spondyloarthritis: data from the SPondyloArthritis Caught Early (SPACE) cohort. *Ann Rheum Dis*. 2017 Jun;76(6):1086-1092. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210119. Epub 2017 Jan 6.
21. Румянцева ДГ, Эрдес ШФ. Аксиальный спондилоартрит: современный взгляд на концепцию и эволюцию болезни. Современная ревматология. 2019;13(4):4-10. [Rumyantseva DG, Erdes ShF. 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.
22. 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.)].
23. Ramiro S, Nikiphorou E, Sepriano A, et al. ASAS-EULAR recommendations for the management of axial spondyloarthritis: 2022 update. *Ann Rheum Dis*. 2023 Jan;82(1): 19-34. doi: 10.1136/ard-2022-223296. Epub 2022 Oct 21.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

14.02.2024/19.03.2024/21.03.2024

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.

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

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

Квасова Е.В. <https://orcid.org/0000-0001-8707-1458>

Агафонова Е.М. <https://orcid.org/0000-0002-2246-686X>

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

Иванова Л.В. <https://orcid.org/0000-0003-0411-6118>
Юрк Д.В. <https://orcid.org/0009-0007-4235-0606>
Гараева Н.А. <https://orcid.org/0009-0000-1909-1713>
Акулинушкина Е.Ю. <https://orcid.org/0000-0002-9321-431X>
Ведёхина А.Н. <https://orcid.org/0009-0004-0514-3040>
Башкова И.Б. <https://orcid.org/0000-0003-3509-1072>
Лапшина С.А. <https://orcid.org/0000-0001-5474-8565>
Грабовецкая Ю.Ю. <https://orcid.org/0000-0003-1758-3065>
Семенова Н.Ф. <https://orcid.org/0009-0004-3763-7395>
Валькова М.И. <https://orcid.org/0009-0008-3260-3363>
Кречикова Д.Г. <https://orcid.org/0000-0003-1207-6144>
Мажаева О.С. <https://orcid.org/0009-0001-2185-3649>
Виноградова И.Б. <https://orcid.org/0000-0001-5052-912X>
Бугрова О.В. <https://orcid.org/0000-0001-9478-8916>
Волошенко М.С. <https://orcid.org/0009-0006-0167-6629>
Еникеева Г.Р. <https://orcid.org/0009-0002-4151-8546>
Иммис Е.С. <https://orcid.org/0009-0003-8511-8824>
Тимашева Л.Ф. <https://orcid.org/0009-0001-1870-9312>
Бисерова Е.Э. <https://orcid.org/0009-0002-3710-2177>
Шаймухаметова Л.З. <https://orcid.org/0009-0003-4364-7242>
Патрикеева И.М. <https://orcid.org/0000-0003-0530-0080>
Баракат А.А. <https://orcid.org/0009-0003-1519-6325>
Шестерня П.А. <https://orcid.org/0000-0001-8652-1410>
Никитина Н.М. <https://orcid.org/0000-0002-0313-1191>
Юпатова М.И. <https://orcid.org/0000-0001-8120-4424>
Аношенкова О.Н. <https://orcid.org/0000-0002-6079-0353>
Королев М.А. <https://orcid.org/0000-0002-4890-0847>
Убшаева Ю.Б. <https://orcid.org/0000-0001-6330-1044>
Василенко Е.А. <https://orcid.org/0000-0003-2153-5429>
Зонова Е.В. <https://orcid.org/0000-0002-0228-9085>
Несмеянова О.Б. <https://orcid.org/0000-0002-5599-8248>
Богданова Е.А. <https://orcid.org/0000-0003-3330-2761>
Мазуров В.И. <https://orcid.org/0000-0002-0797-2051>
Самигулина Р.Р. <https://orcid.org/0000-0002-6341-3334>
Марусенко И.М. <https://orcid.org/0000-0001-5407-2622>

Существует ли «почечно-легочный синдром» при ревматоидном артрите?

Гордеев А.В.¹, Галушко Е.А.¹, Матьянова Е.В.¹, Пожидаев Е.В.¹, Зоткин Е.Г.¹,
Ли́ла А.М.^{1,2}

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

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

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

Цель исследования – сравнение особенностей течения «ревматоидной болезни» у мультиморбидных пациентов при наличии и отсутствии интерстициального заболевания легких (ИЗЛ).

Материал и методы. Из 1034 пациентов с активным РА, соответствовавших критериям ACR/EULAR 2010 г., были сформированы две группы: группа с ИЗЛ, установленным по данным компьютерной томографии легких высокого разрешения (n=82), и группа без ИЗЛ (n=900). У всех больных определяли расчетную скорость клубочковой фильтрации (pСКФ) по формуле Кокрофта–Голта. Наличие и стадию хронической болезни почек (ХБП) оценивали в зависимости от pСКФ: I стадию ХБП диагностировали при pСКФ < 89 мл/мин, II (субклиническую) – при 60 < pСКФ < 89 мл/мин, IIIa (клиническую) – при 45 < pСКФ < 59 мл/мин и IIIb – при 30 < pСКФ < 45 мл/мин.

Результаты и обсуждение. В группе с ИЗЛ чаще выявлялись артериальная гипертензия (p=0,004), цереброваскулярная болезнь (p=0,0001), сахарный диабет (p=0,04), ожирение, псориаз (p=0,009) и ХБП II–III стадии (p=0,04).

Заключение. Выявленное у больных РА частое сочетание ХБП с ИЗЛ, а также известная схожесть и тесное переплетение механизмов патогенеза указанных состояний позволяют предположить существование своеобразного «почечно-легочного синдрома», ассоциированного с определенным вариантом РА.

Ключевые слова: ревматоидный артрит; интерстициальное заболевание легких; хроническая болезнь почек; мультиморбидность; почечно-легочный синдром.

Контакты: Андрей Викторович Гордеев; avg1305@yandex.ru

Для ссылки: Существует ли «почечно-легочный синдром» при ревматоидном артрите? Гордеев АВ, Галушко ЕА, Матьянова ЕВ, Пожидаев ЕВ, Зоткин Е.Г, Ли́ла АМ. Современная ревматология. 2024;18(2):51–55. DOI: 10.14412/1996-7012-2024-2-51-55

Is there a “renal-pulmonary syndrome” in rheumatoid arthritis?

Gordeev A.V.¹, Galushko E.A.¹, Matyanova E.V.¹, Pozhidaev E.V.¹, Zotkin E.G.¹,
Lila A.M.^{1,2}

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

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

Objective: to compare the course of “rheumatoid disease” in multimorbid patients with and without interstitial lung disease (ILD).

Material and methods. Two groups were formed of 1034 patients with active rheumatoid arthritis (RA) who met the 2010 ACR/EULAR criteria: one group with ILD identified by high-resolution computed tomography of the lungs (n=82) and another – without ILD (n=900). In all patients, estimated glomerular filtration rate (eGFR) was determined using the Cockcroft–Gault formula. The presence and stage of chronic kidney disease (CKD) was assessed depending on the eGFR level: stage I CKD was diagnosed in eGFR < 89 ml/min, stage II (subclinical) – 60 < eGFR < 89 ml/min, stage IIIa (clinical) – 45 < eGFR < 59 ml/min and IIIb – 30 < eGFR < 45 ml/min.

Results and discussion. Arterial hypertension (p=0.004), cerebrovascular disease (p=0.0001), diabetes mellitus (p=0.04), obesity, psoriasis (p=0.009) and stage II–III CKD (p=0.04) were more frequently observed in the group with ILD.

Conclusion. The combination of CKD and ILD frequently found in patients with RA and the known similarity and close interrelationship of the pathogenesis of these diseases, suggest a type of “renal-pulmonary syndrome” associated with a specific variant of RA.

Keywords: rheumatoid arthritis; interstitial lung disease; chronic kidney disease; multimorbidity; renal-pulmonary syndrome.

Contact: Andrey Viktorovich Gordeev; avg1305@yandex.ru

For reference: Gordeev AV, Galushko EA, Matyanova EV, Pozhidaev EV, Zotkin EG, Lila AM. Is there a “renal-pulmonary syndrome” in rheumatoid arthritis? *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2024;18(2):51–55. DOI: 10.14412/1996-7012-2024-2-51-55

При ревматоидном артрите (РА) внесуставные проявления могут затрагивать различные органы и системы, оправдывая тем самым использование термина «ревматоидная болезнь», подчеркивающего полиорганную, системную природу заболевания [1]. Внесуставные проявления, главным образом органы, влияют и на течение, и на прогноз РА. Особое место среди них занимают разнообразные клинико-морфологические варианты поражения практически всех компонентов дыхательной системы [2, 3], включая наиболее тяжелую патологию – различные варианты интерстициального заболевания легких (ИЗЛ) [4–6]. Развитие у больных РА ИЗЛ связывают с такими факторами, как курение, токсины и др., но в первую очередь – с аутоиммунными механизмами, лежащими в основе ревматоидного воспаления [7]. Их известное своеобразие формирует особый субтип РА: высокопозитивный по ревматоидному фактору и антителам к циклическому цитруллинированному пептиду, с тяжелым течением, высокой воспалительной активностью и неблагоприятным прогнозом [5, 6]. Доступные сегодня разнообразные терапевтические средства и стратегии лечения, направленные исключительно на подавление механизмов ревматоидного воспаления, не позволяют эффективно предотвращать или сдерживать развитие ИЗЛ при РА, поэтому попытка рассматривать эту клиническую ситуацию не с традиционных позиций, а несколько шире – от больного к болезни – представляется оправданной.

Таблица 1. Сопутствующие заболевания у больных РА, включенных в исследование (n=982), n (%)
Table 1. Comorbidities in RA patients included in the study (n=982), n (%)

Показатель	Группа с ИЗЛ (n=82)	Группа без ИЗЛ (n=900)	p
АГ	57 (69,5)	367 (40,8)	0,004
ИБС	9 (11)	56 (6,2)	>0,05
ИМ	4 (4,9)	18 (2)	>0,05
Тромбозы сосудов	3 (3,7)	20 (2,2)	>0,05
ОНМК	3 (3,7)	16 (1,8)	>0,05
Цереброваскулярная болезнь	19 (23,2)	85 (9,4)	0,0001
Вирусный гепатит	4 (4,9)	28 (3,1)	>0,05
Туберкулез в анамнезе	8 (9,8)	70 (7,8)	>0,05
Амилоидоз почек	3 (3,7)	19 (2,1)	>0,05
Стадии ХБП, по рСКФ:			
отсутствие	40 (48,8)	592 (65,8)	0,002
II	33 (40,2)	252 (28)	0,02
IIIa	4 (4,9)	39 (4,3)	>0,05
IIIб	4 (4,9)	12 (1,3)	0,04
Мочекаменная болезнь	9 (11)	60 (6,7)	>0,05
СД	9 (11)	47 (5,2)	0,04
Псориаз	9 (11)	36 (4)	0,009
ОП	22 (26,8)	173 (19,2)	>0,05
Курение	13 (15,9)	89 (9,9)	>0,05

Примечание. ИБС – ишемическая болезнь сердца; ИМ – инфаркт миокарда; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; ОП – остеопороз.

Цель исследования – сравнение особенностей течения «ревматоидной болезни» у мультиморбидных пациентов с наличием и отсутствием ИЗЛ.

Материал и методы. Клиническая характеристика больных, методы исследования и статистической обработки материала представлены в нашей предыдущей публикации [8]. Кроме того, у всех больных определяли расчетную скорость клубочковой фильтрации (рСКФ) по формуле Кокрофта–Голта. Наличие и стадию хронической болезни почек (ХБП) оценивали в зависимости от рСКФ: I стадию ХБП диагностировали при рСКФ <89 мл/мин, II (субклиническую) – при 60<рСКФ<89 мл/мин, IIIa (клиническую) – при 45<рСКФ<59 мл/мин, IIIб – при 30<рСКФ<45 мл/мин [9].

Результаты. В анализ включены госпитализированные в стационар пациенты (n=1034) с активным РА, соответствовавшие критериям ACR/EULAR (American College of Rheumatology / European Alliance of Associations for Rheumatology) 2010 г., не ответившие на традиционные базисные противовоспалительные препараты (БПВП) и нуждавшиеся в назначении/возобновлении/смене генно-инженерных биологических препаратов или таргетных синтетических БПВП. Были сформированы две группы пациентов: с ИЗЛ по данным компьютерной томографии легких высокого разрешения (n=82) и без ИЗЛ (n=900).

Различия по среднему объему эритроцитов, концентрации IgG, IgM, антинуклеарного фактора, антител к двуспиральной ДНК, SSA/Ro, SSB/La у больных обеих групп не достигали статистической значимости.

У 51% больных РА с ИЗЛ диагностирована ХБП. Для исключения случайности выявления такой высокой частоты ХБП и определения значимости функционального состояния почек (рСКФ) при РА с ИЗЛ был проведен дополнительный сравнительный статистический анализ (в рамках научно-исследовательской работы «Технология оценки функционального состояния почек в качестве маркера для определения тяжести течения ревматоидного артрита у больных с мультиморбидной патологией», 2022). В группы сравнения были включены больные активным РА с наличием (n=346) и отсутствием (n=607) ХБП любой стадии. Нами было обнаружено *двукратное* (до 13,9%) увеличение частоты развития ИЗЛ (!) у больных РА с ХБП (отношение шансов, ОШ 2,1; 95% доверительный интервал, ДИ 1,4–3,3; p=0,0006).

У больных группы РА с ИЗЛ статистически значимо чаще, чем в группе без ИЗЛ, выявлялись артериальная гипертензия – АГ (ОШ 2; 95% ДИ 1,2–3,2; p=0,004), сахарный диабет – СД (ОШ 2,2; 95% ДИ 1,1–4,7; p=0,04), псориаз (ОШ 3; 95% ДИ 1,4–6,4; p=0,009), ожирение (p=0,03) и ХБП II–IIIб стадии (ОШ 3,8; 95% ДИ 1,2–12; p=0,04; табл. 1). Частота курящих больных РА в обеих группах была сопоставимой.

Таблица 2. Вовлеченность различных факторов в патогенез ассоциированного с РА ИЗЛ и сопутствующих заболеваний [7, 9, 16–24]
Table 2. Involvement of various factors in the pathogenesis of RA-associated ILD and comorbidities [7, 9, 16–24]

Механизмы патогенеза	РА с ИЗЛ	ХБП	АГ	СД 2-го типа	Ожирение	Псориаз кожный
Иммунное воспаление	+	+	+	+	+	+
«Фиброзная ниша»	+	+		+	+	+/-
Преждевременное старение клеток	+	+		+	+	+
Th17-клетки	+	+	+			+
Фибробласты	+	+	+			+
γδ-T-клетки	+	+	+		+	+
Дендритные клетки	+	+	+			+
CD20+ В-клетки	+	+	+			
ИЛ17А	+	+	+			ИЛ17/ИЛ23
ИЛ6	+	+			+	
ФНОα	+	+	+		+	+
Инфламмосома NLRP3		+	+			+
Феномен NETоза	+	+	+	+	+	+
Инсулинорезистентность		+	+		+	+
Факторы роста*	+	+	+	+	+	+
Остеопонтин	+	+		+	+	
Ангиотензин II	+	+	+	+	+	
Лептин/адипонектин		+		+	+	+
Снижение элиминации воспалительных и профиброгенных цитокинов/хемокинов		+++				

Примечание. ИЛ – интерлейкин; ФНОα – фактор некроза опухоли α. * – трансформирующий (β), тромбоцитарный, эндотелиальный факторы роста.

В группе РА с ИЗЛ отмечалось значимо более высокое содержание гемоглобина, эритроцитов, креатинина и мочевой кислоты ($p < 0,004$).

Обсуждение. Частота выявления ИЗЛ при РА колеблется в широких пределах (от 6 до 30% и выше) [10]. В изученной нами российской когорте больных РА, госпитализированных в специализированный стационар, она составила 7,9%, что в целом согласуется с результатами других исследований [10]. Полученные в настоящей работе данные, характеризующие особенности течения РА, осложненного развитием ИЗЛ [8], лишнный раз подтверждают уже ставший традиционным взгляд на данный субтип РА [4–6]: он чаще наблюдается у лиц мужского пола, пожилого возраста, отличается тяжелым течением, высокой воспалительной активностью, частым формированием внесуставных проявлений (ревматоидные узелки, в том числе внутрилегочные) и неблагоприятным прогнозом. Недавно разработан индекс риска развития ИЗЛ при РА [11], оценен вклад активности РА (по DAS28-СОЭ) в формирование ИЗЛ [12].

Нам не удалось показать, что длительность артрита, сохраняющаяся высокая активность РА (по DAS28-СОЭ/СРБ;

Clinical Disease Activity Index, CDAI; Simplified Disease Activity Index, SDAI; СОЭ и СРБ) сопровождаются увеличением частоты ИЗЛ при РА, поскольку эти показатели активности в группах больных с наличием и отсутствием ИЗЛ статистически значимо не различались. Аналогичные данные получены и в других исследованиях [13, 14].

Нас в большей степени интересовали те особенности, которые максимально подчеркивают различия между больными с одинаковой активностью РА, имеющими и не имеющими ИЗЛ. Эти различия касаются в первую очередь сопутствующей патологии, включая СД, АГ, ожирение, псориаз и ХБП, которая, как правило, сопровождает пациента во второй половине жизни [15, 16], когда чаще наблюдается и РА с ИЗЛ [4–6]. Также представляется не случайным формирование именно такого мультиморбидного фона, практически каждый компонент которого, включая возраст, является, по сути, одной из традиционно-доминирующих причин индукции и прогрессирования ХБП [9, 17]. Оставляя за рамками статьи канонические механизмы воздействия перечисленных заболеваний на почку как на орган-мишень, рассмотрим иммуноопосредованные и пересекающиеся

компоненты этого своеобразного взаимодействия – ИЗЛ и ХБП – у больных РА (табл. 2).

Связанный с формированием и прогрессированием ИЗЛ и ХБП патологический процесс у больных РА, независимо от этиологии ХБП, обуславливает скачкообразное, но неуклонное движение от воспаления (как локального, так и системного) к фиброзу легких и почек. Очевидно, что ранняя (воспалительная) фаза развития ИЗЛ специфична и определяется в большей степени особенностями ревматоидного воспаления и реакцией легких на него. На начальном этапе клиническое формирование ХБП зависит от нозологических особенностей причин, ее вызывающих. Сформировавшись, ХБП сама по себе приобретает сложную и системную природу. Энергетический баланс, врожденный и адаптивный иммунитет и нейроэндокринная сигнализация являются тесно интегрированными между собой биологическими явлениями. «Большая» почка нарушает такую интеграцию и создает своеобразный «воспалительный» фенотип с высоким риском неизбежного формирования патологического профиля организма, включающего персистирующее системное воспаление, белково-энергетический дисбаланс, измененную функцию нейроэндокринной системы, а также развивающиеся легочные, сердечно-сосудистые и костные изменения [9, 17].

Влиянию ХБП на риск возникновения обструктивных и рестриктивных заболеваний легких до настоящего времени уделялось мало внимания. В репрезентативной выборке взрослых рСКФ <60 мм/мин и/или наличие альбуминурии были тесно связаны с повышенным риском развития рестриктивных (интерстициальных) заболеваний легких. Примечательно, что эти отношения не зависели от других факторов риска [25]. Показано, что секретируемый почками в увеличивающихся количествах (по мере снижения рСКФ) остеооптин является связующим звеном между ХБП и повреждением легких [9, 17]. Уровень медиаторов воспаления прогрессивно возрастает по мере снижения функции почек. Уменьшение рСКФ и нарастание альбуминурии (маркеры прогрессирования ХБП) коррелируют с уровнем ИЛ6, ФНО α ,

острофазовых показателей, таких как СОЭ, СРБ, фибриноген. Последний опосредует влияние воспаления на систему гемостаза [17, 22]. Качественная и функциональная схожесть медиаторов ревматоидного и ХБП-индуцированного системного воспаления представляется очень близкой [9, 16–20, 23], что, возможно, и приводит к их синергизму и развитию внесуставных проявлений РА, включая ревматоидные узелки и поражение легких. Вероятно, подобное сочетание и было выявлено в группе больных РА с ИЗЛ и ХБП и, что очень важно, при формально одинаковой активности РА в сравниваемых группах.

Сходство формирования ИЗЛ (альвеолит) и ХБП касается не только механизмов воспаления, но и близости клеточно-матрично-молекулярных механизмов индукции и прогрессирования обоих заболеваний до стадии фибрирования легких и почек [9, 21]. Для объяснения причин схождения механизмов фиброза легких и почек используется *универсальная* для этих и других органов концепция «фиброгенной ниши» [21, 22]. При этом воспаление, будучи индуктором, остается ключевым компонентом прогрессирующего фиброза легких и почек, а формирующаяся «фиброгенная ниша» способствует постоянной миграции в очаг воспалительных клеток, которые запускают череду как клеточных, так и профиброгенных цитокиновых/хемокиновых каскадов с участием ИЛ17A, ИЛ1 β и др., что в итоге приводит к активации/трансформации фибробластов, образованию и накоплению очень схожих белков и других молекул внеклеточного матрикса в легких и в почках [9, 21, 23, 24].

Заключение. Таким образом, выявление и изучение возможных дополнительных механизмов, с помощью которых факторы окружающей среды и всего организма больного с мультиморбидной патологией тесно взаимодействуют между собой в развитии и поддержании воспаления и фиброза в легких при РА, помогут расширить наши знания о причинах избирательности возникновения и резистентности к большинству компонентов специфической терапии РА такого феномена, как ассоциированное с РА ИЗЛ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Smolen JS, Aletaha D, McInnes IB. Rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2016 Oct 22; 388(10055):2023–2038. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30173-8. Epub 2016 May 3.
- Yunt ZX, Solomon JJ. Lung disease in rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin North Am*. 2015 May;41(2):225–36. doi: 10.1016/j.rdc.2014.12.004. Epub 2015 Feb 3.
- Esposito AJ, Chu SG, Madan R, et al. Thoracic manifestations of rheumatoid arthritis. *Clin Chest Med*. 2019 Sep;40(3):545–560. doi: 10.1016/j.ccm.2019.05.003. Epub 2019 Jul 6.
- Насонов ЕЛ, Ананьева ЛП, Авдеев СН. Интерстициальные заболевания легких при ревматоидном артрите: мультидисциплинарная проблема ревматологии и пульмонологии. Научно-практическая ревматология. 2022;60(6):517–534. [Nasonov EL, Ananyeva LP, Avdeev SN. Interstitial lung disease in rheumatoid arthritis: A multidisciplinary problem in rheumatology and pulmonology. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia*. 2022;60(6):517–534. (In Russ.)].
- Kelly C, Emery P, Dieude P. Current issues in rheumatoid arthritis related interstitial lung disease (RA-ILD). *Lancet Rheumatol*. 2021 Nov;3(11):e798–e807. doi: 10.1016/S2665-9913(21)00250-2
- Kadura S, Raghu G. Rheumatoid arthritis-interstitial lung disease: Manifestations and current concepts in pathogenesis and management. *Eur Respir Rev*. 2021 Jun 23;30(160):210011. doi: 10.1183/16000617.0011-2021. Print 2021 Jun 30.
- Wang D, Zhang J, Lau J, et al. Mechanisms of lung disease Development in rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2019 Oct;15(10):581–596. doi: 10.1038/s41584-019-0275-x. Epub 2019 Aug 27
- Гордеев АВ, Галушко ЕА, Матянова ЕВ и др. Особенности фармакотерапии больных ревматоидным артритом, ассоциированным с интерстициальным заболеванием легких. Современная ревматология. 2024;18(1): 54–61.
- [Gordeev AV, Galushko EA, Matyanova EV, et al. Peculiarities of pharmacotherapy of patients with rheumatoid arthritis associated with interstitial lung disease. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2024;18(1): 54–61. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2024-1-54-61.
- Said A, Desai C, Lerma EV. Chronic kidney disease. *Dis Mon*. 2015 Sep;61(9):374–7. doi: 10.1016/j.disamonth.2015.08.001. Epub 2015 Sep 2.
- Bongartz T, Nannini C, Medina-Velazquez YF, et al. Incidence and mortality of interstitial lung disease in rheumatoid arthritis: A population-based study. *Arthritis Rheum*. 2010 Jun;62(6):1583–91. doi: 10.1002/art.27405.
- Juge PA, Granger B, Debray MP, et al. A risk score to detect subclinical rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Ann Rheum Dis*. 2022 Nov;74(11):1755–1765.
- Sparks JA, He X, Huang J, et al. Rheumatoid arthritis disease activity predicting inci-

- dent clinically apparent rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: A prospective cohort study. *Arthritis Rheumatol.* 2019 Sep;71(9):1472-1482. doi: 10.1002/art.40904. Epub 2019 Aug 4.
13. Cavagna L. The multifaceted aspects of interstitial lung disease in rheumatoid arthritis. *Biomed Res Int.* 2013;2013:759760. doi: 10.1155/2013/759760. Epub 2013 Sep 25.
14. Doyle TJ, Lee JS, Dellaripa PF, et al. A roadmap to promote clinical and translational research in rheumatoid arthritis associated interstitial lung disease. *Chest.* 2014 Mar 1; 145(3):454-463. doi: 10.1378/chest.13-2408.
15. Гордеев АВ, Галушко ЕА, Савушкина НМ и др. Оценка мультиморбидного профиля (CIRS) при ревматоидном артрите. Первые результаты. *Современная ревматология.* 2019;13(3):10-16.
- [Gordeev AV, Galushko EA, Savushkina NM, et al. Assessing the multimorbid profile (CIRS) in rheumatoid arthritis. First results. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal.* 2019;13(3):10-16. (In Russ.)]. doi: 10/14412/1996-7012-2019-3-10-16
16. Hall JE, do Carmo JM, da Silva AA, et al. Obesity, kidney dysfunction and hypertension: mechanistic links. *Nat Rev Nephrol.* 2019 Jun; 15(6):367-385. doi: 10.1038/s41581-019-0145-4.
17. Zoccali C, Vanholder R, Ziad A, et al. The systemic nature of CKD. *Nat Rev Nephrol.* 2017 Jun;13(6):344-358. doi: 10.1038/nrneph.2017.52. Epub 2017 Apr 24.
18. Weyand CM, Goronzy JJ. The immunology of rheumatoid arthritis. *Nat Immunol.* 2021 Jan;22(1):10-18. doi: 10.1038/s41590-020-00816-x. Epub 2020 Nov 30.
19. Zhang C, Merana GR, Harris-Tryon T, Scharschmidt T. Skin immunity: dissecting the complex biology of our body's outer barrier. *Mucosal Immunol.* 2022 Apr;15(4): 551-561. doi: 10.1038/s41385-022-00505-y. Epub 2022 Mar 31.
20. Drummond GR, Vinh A, Guzik TJ, Sobey CG. Immune mechanisms of hypertension. *Nat Rev Immunol.* 2019 Aug;19(8): 517-532. doi: 10.1038/s41577-019-0160-5.
21. Wijsenbeek M, Cottin V. Spectrum of Fibrotic Lung Diseases. *N Engl J Med.* 2020 Sep 3;383(10):958-968. doi: 10.1056/NEJMra 2005230.
22. Li L, Haiyan F, Liu Y. The fibrogenic niche in kidney fibrosis: components and mechanisms. *Nat Rev Nephrol.* 2022 Sep;18(9): 545-557. doi: 10.1038/s41581-022-00590-z. Epub 2022 Jul 4.
23. Speer T, Dimmeler S, Schunk SJ, et al. Targeting innate immunity-driven inflammation in CKD and cardiovascular disease. *Nat Rev Nephrol.* 2022 Dec;18(12):762-778. doi: 10.1038/s41581-022-00621-9. Epub 2022 Sep 5.
24. Гордеев АВ, Галушко ЕА, Савушкина НМ. Роль ангиотензинов в патогенезе воспалительных заболеваний суставов. *Терапевтический архив.* 2021;93(5):635-639. [Gordeev AV, Galushko EA, Savushkina NM. The role of the angiotensins in the pathogenesis of inflammatory joint disease. *Terapevticheskii Arkhiv.* 2021;93(5):635-639. (In Russ.)].
25. Navaneethan SD, Mandayam S, Arrigain S, et al. Obstructive and restrictive lung function measures and CKD: National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2007–2012. *Am J Kidney Dis.* 2016 Sep;68(3): 414-21. doi: 10.1053/j.ajkd.2016.03.415. Epub 2016 Apr 27.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

30.10.2023/21.12.2023/25.12.2023

Заявление о конфликте интересов / Conflict of Interest Statement

Работа выполнена в рамках государственного задания по теме №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 work was carried out within the framework of the government task on scientific topic №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.

Гордеев А.В. <https://orcid.org/0000-0001-9820-8851>

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

Матьянова Е.В. <https://orcid.org/0000-0003-2135-5524>

Пожидаев Е.В. <https://orcid.org/0000-0001-7063-1834>

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

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

Оценка эффективности комплексной анальгетической терапии, включающей комбинацию витаминов группы В, при сочетании остеоартрита и хронической боли в нижней части спины (результаты пилотного открытого клинического исследования)

Филатова Е.С.¹, Каратеев А.Е.¹, Шахраманова Е.Л.¹, Гукасян Д.А.¹,
Шкиреева С.Ю.¹, Лиля А.М.^{1,2}

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

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

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

Комплекс витаминов В₁, В₆ и В₁₂ (КВВ) широко используется при лечении острой и хронической боли в спине.

Цель исследования — оценить влияние комбинации нестероидного противовоспалительного препарата (НПВП) и КВВ на основные проявления дисфункции ноцицептивной системы при сочетании остеоартрита (ОА) и хронической неспецифической боли в спине (ХНБС).

Материал и методы. Исследуемую группу составили 99 пациентов (82% женщин, средний возраст — 63,6±17,2 года) с ОА различной локализации и ХНБС, испытывавших умеренную и сильную боль (≥4 по числовой рейтинговой шкале, ЧРШ 0–10). Все больные получали эторикоксиб 60 мг/сут (до 14 дней) и курс внутримышечных (в/м) инъекций КВВ (препарат для парентерального введения, содержащий растворы тиамин 100 мг, пиридоксин 100 мг, цианокобаламина 1,0 мг и лидокаина 20 мг) по 2,0 мл №10. Результат лечения оценивался через 14 дней.

Результаты и обсуждение. На фоне терапии у подавляющего большинства пациентов было отмечено существенное улучшение: медиана выраженности боли при движении (ЧРШ) снизилась с 6,3 [5,0; 8,0] до 3,7 [3,0; 5,0], $p=0,0001$; функциональной недостаточности — с 3,8 [2,0; 6,0] до 2,2 [1,0; 3,0], $p=0,001$; утомляемости — с 5,6 [4,0; 8,0] до 3,5 [0,0; 2,0], $p=0,0001$. Хорошую и отличную оценку результатов лечения дали 71,6% пациентов. Неблагоприятные реакции (НР) отмечены у 6 больных: у 2 — боль в области в/м инъекций, у 1 — артериальная гипертензия, у 3 — боль в эпигастрии. Серьезных НР не зафиксировано.

Заключение. Комбинированное применение НПВП и КВВ позволяет добиться существенного улучшения у пациентов с сочетанием ОА и ХНБС.

Ключевые слова: остеоартрит; хроническая неспецифическая боль в спине; комбинация витаминов группы В; эффективность, безопасность.

Контакты: Екатерина Сергеевна Филатова; es-filatova@mail.ru

Для ссылки: Филатова ЕС, Каратеев АЕ, Шахраманова ЕЛ, Гукасян ДА, Шкиреева СЮ, Лиля АМ. Оценка эффективности комплексной анальгетической терапии, включающей комбинацию витаминов группы В, при сочетании остеоартрита и хронической боли в нижней части спины (результаты пилотного открытого клинического исследования). Современная ревматология. 2024;18(2): 56–61. DOI: 10.14412/1996-7012-2024-2-56-61

Evaluation of the efficacy of complex analgesic therapy, including a combination of B vitamins, in patients with combination of osteoarthritis and chronic non-specific low back pain (results of an open-label pilot clinical trial)

Filatova E.S.¹, Karateev A.E.¹, Shakhramanova E.L.¹, Ghukasyan D.A.¹,
Shkireeva S.Yu.¹, Lila A.M.^{1,2}

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

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

The vitamin B₁, B₆ and B₁₂ complex (VBC) is frequently used to treat acute and chronic low back pain.

Objective: to investigate the effect of a combination of a non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID) and a VBC on the main manifestations of nociceptive system dysfunction in patients with combination of osteoarthritis (OA) and chronic non-specific low back pain (NSLBP).

Material and methods. The study group consisted of 99 patients (82% women, mean age 63.6±17.2 years) with OA of various localization and NSLBP who had moderate to severe pain (≥4 on a numerical rating scale, NRS 0–10). All patients received etoricoxib 60 mg/day (up to

14 days) and a course of intramuscular (IM) injections of VBC (a drug for parenteral administration containing solutions of thiamine 100 mg, pyridoxine 100 mg, cyanocobalamin 1.0 mg and lidocaine 20 mg) 2.0 ml №10. Treatment outcome was assessed after 14 days.

Results and discussion. During treatment, the vast majority of patients showed a significant improvement: the median severity of pain on movement (NRS) decreased from 6.3 [5.0; 8.0] to 3.7 [3.0; 5.0], $p=0.0001$; functional impairment — from 3.8 [2.0; 6.0] to 2.2 [1.0; 3.0], $p=0.001$; fatigue — from 5.6 [4.0; 8.0] to 3.5 [0.0; 2.0], $p=0.0001$. 71.6% of patients rated the treatment results as good or excellent. Six patients had adverse reactions: 2 — local pain at the site of the intramuscular injections, 1 — arterial hypertension, 3 — epigastric pain. No serious adverse events were recorded.

Conclusion. The combined use of NSAIDs and VBC can provide significant improvement in patients with a combination of OA and NSLBP.

Keywords: osteoarthritis; chronic non-specific back pain; combination of B vitamins; efficacy, safety.

Contact: Ekaterina Sergeevna Filatova; es-filatova@mail.ru

For reference: Filatova ES, Karateev AE, Shakhramanova EL, Ghukasyan DA, Shkireeva SYu, Lila AM. Evaluation of the efficacy of complex analgesic therapy, including a combination of B vitamins, in patients with combination of osteoarthritis and chronic non-specific low back pain (results of an open-label pilot clinical trial). *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2024; 18(2):56–61. DOI: 10.14412/1996-7012-2024-2-56-61

Эффективный контроль боли — необходимый элемент ведения пациентов с ревматическими заболеваниями (РЗ), а анальгетические средства, прежде всего нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), — первая линия фармакотерапии таких распространенных РЗ, как остеоартрит (ОА) и хроническая неспецифическая боль в спине (ХНБС) [1–3]. Однако монотерапия НПВП далеко не всегда позволяет добиться хорошего клинического ответа: по данным серии рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), на фоне такого лечения уменьшение боли на $\geq 50\%$ отмечается примерно у 40–50% пациентов [4, 5].

Для повышения эффективности терапии НПВП сочетают с другими препаратами, обладающими собственным обезболивающим потенциалом (парацетамол, слабые опиоиды, локальные формы местных анестетиков), а также с лекарственными средствами, способными потенцировать действие анальгетиков. К последним относится комбинация витаминов группы В (КВВ) — пиридоксина, тиамина и цианокобаламина [6–8].

КВВ используется при лечении заболеваний и патологических состояний, сопровождающихся органическими и функциональными изменениями нервной системы. КВВ обеспечивает нейропротективный эффект, способствуя восстановлению трофики нервной ткани, снижению избыточной возбудимости нейронов, улучшению нейромышечной передачи и др. [6–8]. Помимо неврологических заболеваний (диабетическая и алкогольная полиневропатия, нейродегенеративные процессы, судорожные состояния и др.), КВВ широко применяется для лечения хронической боли. По данным серии исследований, комбинация КВВ и НПВП повышает эффективность терапии при неспецифической боли в спине (НБС) и боли, связанной с мышечно-тоническими синдромами [9–11]. Анальгетический потенциал КВВ при скелетно-мышечной боли, по-видимому, связан с нейротропным действием этого средства, снижающим проявления дисфункции ноцицептивной системы — периферической и центральной сенситизации (ЦС), лежащей в основе хронизации боли [6, 12, 13]. Следует отметить, что признаки ЦС отмечаются у 20–40% пациентов с ОА и ХНБС [14, 15].

Также имеются данные, что комбинация КВВ и НПВП способна повышать эффективность обезболивающей терапии при острых травмах [16, 17].

КВВ может рассматриваться как важное дополнительное (комплементарное) средство при проведении комплексной анальгетической терапии в случаях, когда в клинической картине присутствуют признаки избыточного

мышечно-тонического напряжения и дисфункции ноцицептивной системы. В частности, применение КВВ может быть целесообразным при лечении хронической боли у пациентов с ОА и ХНБС.

До настоящего времени не проводилось исследований, в которых оценивалось бы влияние КВВ на клиническую симптоматику ОА и ХНБС с учетом динамики проявлений дисфункции ноцицептивной системы — ЦС и симптомов невропатической боли. Вместе с тем изучение этого вопроса представляет большой интерес с точки зрения как теории хронической боли, так и клинической практики.

Цель исследования — оценить влияние комплексной терапии НПВП и КВВ на выраженность боли, нарушение функции, утомляемость и признаки дисфункции ноцицептивной системы у пациентов с сочетанием ОА и ХНБС.

Материал и методы. Проведено пилотное наблюдательное исследование КОМАНДА (Комплементарное Обезболивание: Мильгамма при остеоАртрите и Неспецифической ДорсАлгии), в котором изучалась динамика основных симптомов у пациентов с сочетанием ОА и ХНБС на фоне лечения комбинацией НПВП и КВВ.

Исследуемую группу составили 99 пациентов, соответствовавших *критериям включения*: возраст 35 лет и старше; диагноз ОА коленного сустава (КС), ОА тазобедренного сустава (ТБС), генерализованного ОА (ГОА) и ХНБС («остеохондроз»), установленный в соответствии с критериями, одобренными Ассоциацией ревматологов России и Российским межрегиональным обществом по изучению боли; умеренная/выраженная боль (≥ 4 по числовой рейтинговой шкале, ЧРШ 0–10); наличие признаков мышечно-тонических нарушений (болезненный гипертонус мышц, со слов пациента, и/или по данным физикального исследования); наличие показаний для назначения НПВП и КВВ, с точки зрения лечащего врача; подписанное информированное согласие.

Критерии исключения: противопоказания для назначения НПВП и КВВ в соответствии с инструкциями фирм-производителей; тяжелые функциональные нарушения или коморбидная патология, препятствующие визитам пациентов к врачу; системные заболевания, характеризующиеся хронической болью; показания для локальной инъекционной терапии с использованием глюкокортикоидов.

В исследуемой группе преобладали женщины старшего возраста, примерно у половины из них диагностирован ГОА, у остальных отмечалась сопоставимая частота ОА КС и ОА ТБС; большинство пациентов имели коморбидную

Таблица 1. Общая характеристика пациентов (n=99)
Table 1. General characteristics of patients (n=99)

Показатель	Значение
Женщины, n (%)	82 (82,8)
Возраст, годы, M±σ	63,6±17,2
ИМТ, кг/м ² , M±σ	26,5±7,1
Диагноз, n (%):	
ОА КС	20 (20,2)
ОА ТБС	16 (16,2)
ОА КС + ОА ТБС	16 (16,2)
ГОА	47 (47,4)
ХНБС	99 (100,0)
Длительность болезни, годы, Me [25-й; 75-й перцентили]	10,0 [2,0; 15,0]
Рентгенологическая стадия ОА КС и ОА ТБС, n (%):	
I	17 (17,2)
II	59 (59,6)
III	22 (22,2)
IV	1 (1,0)
Коморбидность, n (%):	
язвенный анамнез	9 (9,1)
диспепсия	11 (11,1)
ГЭРБ	10 (10,1)
АГ	51 (51,5)
ХБП	4 (4,0)
СД	16 (16,2)

Примечание. ИМТ – индекс массы тела; ГЭРБ – гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь; ХБП – хроническая болезнь почек; СД – сахарный диабет.

Microsoft Excel и стандартного пакета для статистического анализа Statistica 10 for Windows (StatSoft Inc., США). Количественные параметры приведены как средние значения с соответствующим стандартным отклонением (M±σ), в случае отсутствия нормального распределения в группах – как медиана с интерквартильным интервалом (Me [25-й; 75-й перцентили]). Качественные переменные представлены абсолютными значениями и их процентным отношением (относительные частоты). Были применены следующие методы статистического анализа: χ^2 -критерий Пирсона (анализ таблиц сопряженности), парный критерий Т Вилкоксона. Для оценки влияния различных факторов на результат терапии рассчитывали отношение шансов (ОШ) с соответствующим 95% доверительным интервалом (ДИ). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Настоящая работа выполнялась с соблюдением этических норм, зафиксированных в Хельсинкской декларации по правам человека. Все пациенты дали информированное согласие на участие в исследовании. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» (протокол №14 от 15.06.2023).

Результаты. Полный курс терапии КВВ (10 в/м инъекций) завершили 97 пациентов. У 2 больных курс КВВ был прерван после 5 и 7 в/м введений препарата вследствие появления боли в области инъекции. Медиана длительности лечения эторикоксибом до момента купирования боли составила 10,2 [10,0; 14,0] дня.

К моменту окончания курса терапии была зафиксирована статистически значимая положительная динамика основных клинических проявлений ОА и ХНБС. Так, боль при движении уменьшилась в среднем на 41,2%, боль в покое – на 58,6%, боль ночью – на 62,5%, функциональная недостаточность – на 42,1%, усталость (утомляемость) – на 37,5% (табл. 2).

Также была отмечена статистически значимая динамика индекса FIRST: его медиана уменьшилась с 2,1 [1,0; 3,0] до 1,2 [0,0; 2,0], $p=0,0001$. Число пациентов с показателем FIRST ≥ 5 (высоковероятная фибромиалгия) до лечения составляло 7 (7,0%), после лечения – 5 (5,0%), $p=0,504$.

Счет по опроснику CSI снизился, его медиана уменьшилась с 38,3 [29,0; 50,0] до 34,1 [20,0; 48,0], $p=0,08$, однако эта динамика не была статистически значимой. Динамика числа пациентов с CSI ≥ 40 (высоковероятная ЦС) также была незначимой: до лечения их было 22 (22,2%), после лечения – 17 (17,2%), $p=0,231$.

Подавляющее большинство пациентов (71,6%) оценили результат терапии НПВП и КВВ как хороший или отличный (см. рисунок).

НР возникли у 6 пациентов: у 3 – боль в эпигастрии, у 2 – боль в области в/м инъекций (см. выше) и у 1 – дестабилизация АГ. Данные НР были умеренно выражены, не

патологию, наиболее часто артериальную гипертензию – АГ (табл. 1).

Всем пациентам была назначена комбинация НПВП (эторикоксиб 60 мг/сут в течение 14 дней) и КВВ (препарат Мильгамма®, содержащий растворы тиамин гидрохлорида 100 мг, пиридоксин гидрохлорида 100 мг, цианокобаламина 1,0 мг и лидокаина гидрохлорида 20 мг, по 2 мл для внутримышечного – в/м – введения 1 раз в день №10).

Результаты лечения оценивали через 14 дней по следующим показателям:

- интенсивность боли при движении, в покое и ночью по ЧРШ, где 0 – нет боли, 10 – невыносимая боль;
- выраженность функциональных нарушений по ЧРШ, где 0 – нет нарушений, 10 – невозможность совершать какие-либо движения в пораженной области;
- усталость (утомляемость) по ЧРШ, где 0 – отсутствие усталости (утомляемости), 10 – невозможность выполнять какую-либо работу из-за усталости (утомляемости);
- признаки ЦС (по опроснику Central Sensitization Inventory, CSI);
- признаки фибромиалгии (по опроснику Fibromyalgia Rapid Screening Tool, FIRST);
- оценка результата лечения пациентом (по шкале Ликерта от 1 до 5, где 1 – очень плохой, а 5 – превосходный результат);
- частота неблагоприятных реакций (НР).

Все демографические и клинические параметры, зафиксированные в настоящей работе, были внесены в индивидуальную исследовательскую карту. Формирование электронной базы данных проводилось при помощи программы Microsoft Excel.

Статистический анализ исследуемого материала выполнялся на персональном компьютере с помощью приложения

потребовали госпитализации или отмены терапии и были купированы с помощью прерывания курса КВВ, назначения ингибиторов протонной помпы и коррекции антигипертензивной терапии.

Обсуждение. Полученные данные подтверждают эффективность комплексной терапии НПВП и КВВ у пациентов с ОА и ХНБС. Статистически значимое улучшение было отмечено по таким параметрам, как боль при движении, в покое и ночью, нарушение функции и усталость (утомляемость). При этом подавляющее большинство пациентов хорошо переносили терапию (несмотря на неблагоприятный коморбидный фон) и высоко оценили ее результаты.

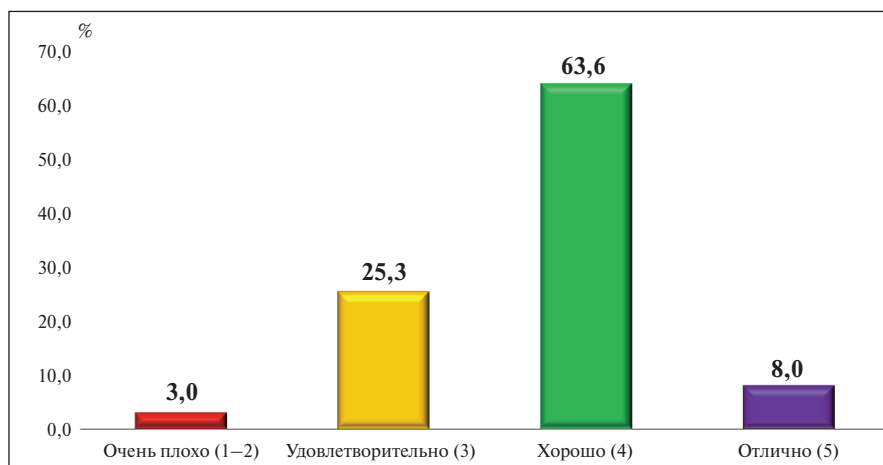
Важным итогом настоящего исследования стало подтверждение влияния комбинированной терапии НПВП и КВВ на признаки дисфункции ноцицептивной системы (ЦС), которая в настоящее время считается одним из основных звеньев патогенеза хронической боли. Как было указано выше, признаки ЦС очень часто выявляются и при ОА, и при ХНБС. По данным метаанализа 39 исследований, проведенного L. Zolio и соавт. [14], значение CSI ≥ 40 (высоковероятная ЦС) зафиксировано у 36% больных ОА КС и 29% больных ОА ТБС. В метаанализе 16 исследований, проведенном I. Schuttert и соавт. [15], CSI ≥ 40 имелся у 43,2% пациентов с ХНБС. Хотя в нашем исследовании не зафиксировано значимого уменьшения CSI, соответствующая тенденция прослеживалась достаточно отчетливо. При этом было зафиксировано значимое снижение счета по опроснику FIRST, отражающему признаки фибромиалгии – заболевания, представляющего собой яркое клиническое проявление феномена ЦС.

Конечно, открытый наблюдательный характер исследования КОМАНДА в определенной мере снижает значимость полученных выводов. В клинических работах, выполненных по такому плану, ответ на терапию почти всегда более благоприятен, чем в хорошо организованных двойных слепых РКИ [18, 19]. Это связано с тем, что врач, назначающий терапию в ходе наблюдательного исследования, обычно уверен в эффективности и относительной безопасности используемых препаратов. Данную информацию он доносит до пациента, тем самым формируя у него позитивные ожидания и существенный эффект плацебо.

В то же время открытые наблюдательные исследования дают ценный материал для понимания возможностей того или иного препарата в реальной клинической практике. Такие работы остаются важным инструментом для анализа достоинств и недостатков фармакологических средств. Они широко востребованы практикующими врачами и научными работниками [20, 21]. Кроме того, пилотные исследовательские проекты создают серьезный базис для проведения в даль-

Таблица 2. Динамика основных клинических показателей в процессе лечения (ЧРШ 0–10, Ме [25-й; 75-й перцентили])
Table 2. Dynamics of the most important clinical indicators during treatment (NRS 0–10, Ме [25th; 75th percentile])

Показатель	Исходно	Через 14 дней	p
Боль при движении	6,3 [5,0; 8,0]	3,7 [3,0; 5,0]	0,0001
Боль в покое	2,9 [2,0; 4,0]	1,2 [0,0; 2,0]	0,0001
Боль ночью	3,2 [0; 5,0]	1,2 [0,0; 2,0]	0,0001
Функциональные нарушения	3,8 [2,0; 6,0]	2,2 [1,0; 3,0]	0,001
Утомляемость	5,6 [4,0; 8,0]	3,5 [0,0; 2,0]	0,0001



Оценка пациентами результата лечения по шкале Ликерта (от 1 до 5), %
Patients' assessment of the treatment outcome on a Likert scale (from 1 to 5), %

нейшем более «правильных» с точки зрения доказательной медицины клинических испытаний.

Следует отметить, что пациенты с сочетанием ОА и ХНБС, составившие исследуемую группу в настоящей работе, встречаются в реальной практике очень часто. Так, по данным исследования Osteoarthritis Initiative (OAI), у больных ОА КС частота ХНБС достигала 57,4% [22]. При этом пациенты с сочетанием ОА и ХНБС представляют собой весьма сложный для ведения контингент. Это, в частности, показывает недавняя работа G. Coates и соавт. [23], в которой рассматриваются клинические особенности групп пациентов с сочетанием ОА и ХНБС (n=7803) и только с ХНБС (n=13 554). Среднее число курсов терапии у этих больных за 36 мес наблюдения составило 14,8 и 13 соответственно, при этом им назначали НПВП в 30,4–30,6% случаев, слабые опиоиды в 10,4–11,4%, сильные опиоиды в 27,7–32,1%, антидепрессанты в 12,9–30,6% и антиконвульсанты в 8,2–24,1%.

Полученные в исследовании КОМАНДА результаты подтверждают данные серии работ, демонстрирующих хороший лечебный потенциал КВВ. Так, С.А. Calderon-Ospina и соавт. [24] представили метаанализ 5 РКИ (n=1046), в которых сравнивалось действие НПВП (диклофенак) и комбинации НПВП с КВВ у пациентов с НБС. При этом вероятность хорошего ответа на лечение оказалась существенно выше при использовании комбинированной тактики лечения: ОШ – 1,87 (95% ДИ 1,28–2,72; p<0,001). Примером успешного

применения КВВ при НБС является РКИ DOLOR, в котором 372 пациента в течение 5 дней получали диклофенак 150 мг/сут в комбинации с КВВ или только диклофенак в аналогичной дозе. К 3-му дню терапии число пациентов с полным купированием боли составило 46,5 и 29,0% соответственно ($p < 0,001$) [25].

Успешный опыт применения КВВ был представлен российскими исследователями в многоцентровом проекте МИНЕРВА (Мильгамма при заболеваниях НЕРВной системы и Алгических синдромах) [10]. Среди 619 пациентов с НБС, получавших этот препарат, 70% отметили хороший или отличный результат терапии, что полностью согласуется с нашими данными.

Ряд публикаций посвящен эффективности КВВ у больных ОА. Так, М.С. Magasa-Villa и соавт. [26] в двойном слепом

РКИ показали статистически более значимое снижение интенсивности боли у 48 пациентов, получавших комбинацию НПВП и КВВ, по сравнению с пациентами, использовавшими монотерапию НПВП. Аналогично М. Dehghan [27] при лечении 108 больных ОА КС в течение 21 дня наблюдал значимо более выраженное уменьшение боли при использовании комбинации НПВП и КВВ, чем при применении монотерапии НПВП или комбинации НПВП и витамина Е.

Заключение. Полученные нами результаты и данные литературы подтверждают целесообразность применения КВВ как комплементарного подхода (в дополнение к стандартным методам) в комплексной анальгетической терапии ОА и ХНБС. Но, несомненно, требуются дальнейшие исследования для более точного подтверждения терапевтического потенциала КВВ при данной патологии.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- 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.)].
- 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.
- Trouvin AP, Perrot S. Pain in osteoarthritis. Implications for optimal management. *Joint Bone Spine*. 2018 Jul;85(4):429-434. doi: 10.1016/j.jbspin.2017.08.002. Epub 2017 Sep 6.
- Moore RA, Moore OA, Derry S, et al. Responder analysis for pain relief and numbers needed to treat in a meta-analysis of etoricoxib osteoarthritis trials: bridging a gap between clinical trials and clinical practice. *Ann Rheum Dis*. 2010 Feb;69(2):374-9. doi: 10.1136/ard.2009.107805. Epub 2009 Apr 12.
- Moore AR, Smugar SS, Wang H, et al. Numbers-needed-to-treat analyses-do timing, dropouts, and outcome matter? Pooled analysis of two randomized, placebo-controlled chronic low back pain trials. *Pain*. 2010 Dec; 151(3):592-597. doi: 10.1016/j.pain.2010.07.013.
- Paez-Hurtado AM, Calderon-Ospina CA, Nava-Mesa MO. Mechanisms of action of vitamin B1 (thiamine), B6 (pyridoxine), and B12 (cobalamin) in pain: a narrative review. *Nutr Neurosci*. 2023 Mar;26(3):235-253. doi: 10.1080/1028415X.2022.2034242.
- Karaganis S, Song XJ. B vitamins as a treatment for diabetic pain and neuropathy. *J Clin Pharm Ther*. 2021 Oct;46(5):1199-1212. doi: 10.1111/jcpt.13375. Epub 2021 Feb 9.
- Sambon M, Wins P, Bettendorff L. Neuroprotective Effects of Thiamine and Precursors with Higher Bioavailability: Focus on Benfotiamine and Dibenzoylethylthiamine. *Int J Mol Sci*. 2021 May 21;22(11):5418. doi: 10.3390/ijms22115418.
- Calderyn-Ospina CA, Nava-Mesa MO. B Vitamins in the nervous system: Current knowledge of the biochemical modes of action and synergies of thiamine, pyridoxine, and cobalamin. *CNS Neurosci Ther*. 2020 Jan; 26(1):5-13. doi: 10.1111/cns.13207. Epub 2019 Sep 6.
- Баринов АН, Махинов КА, Комарова ОА. Предварительные результаты открытого многоцентрового всероссийского наблюдения «МИНЕРВА» (Мильгамма при заболеваниях НЕРВной системы и Алгических синдромах). Русский медицинский журнал. 2016;(24):1650-1656. [Barinov AN, Makhinov KA, Komarova OA. Preliminary results of the open multicenter all-Russian observation "MINERVA" (MILGAMMA in diseases of the nervous system and Algic syndromes). *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2016;(24):1650-1656. (In Russ.)].
- Парфенов ВА. Лечение острой неспецифической боли в спине, применение витаминов группы В. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2022;14(6):98-102. [Parfenov VA. Treatment of acute non-specific back pain, the use of group B vitamins. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics*. 2022;14(6):98-102. (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2022-6-98-102.
- Yu CZ, Liu YP, Liu S, et al. Systematic administration of B vitamins attenuates neuropathic hyperalgesia and reduces spinal neuron injury following temporary spinal cord ischaemia in rats. *Eur J Pain*. 2014 Jan;18(1):76-85. doi: 10.1002/j.1532-2149.2013.00390.x. Epub 2013 Sep 5.
- Kopruszinski CM, Reis RC, Bressan E, et al. Vitamin B complex attenuated heat hyperalgesia following infraorbital nerve con-
- striction in rats and reduced capsaicin in vivo and in vitro effects. *Eur J Pharmacol*. 2015 Sep 5;762:326-32. doi: 10.1016/j.ejphar.2015.05.063. Epub 2015 Jun 3.
- Zolio L, Lim KY, McKenzie JE, et al. Systematic review and meta-analysis of the prevalence of neuropathic-like pain and/or pain sensitization in people with knee and hip osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2021 Aug;29(8):1096-1116. doi: 10.1016/j.joca.2021.03.021. Epub 2021 May 8.
- Schuttert I, Timmerman H, Petersen KK, et al. The Definition, Assessment, and Prevalence of (Human Assumed) Central Sensitisation in Patients with Chronic Low Back Pain: A Systematic Review. *J Clin Med*. 2021 Dec 17; 10(24):5931. doi: 10.3390/jcm10245931.
- Garza AF, Monroy-Maya R, Soto-Rios M, et al. A pilot study of the effect of diclofenac with B vitamins for the treatment of acute pain following lower-limb fracture and surgery. *Pain Res Treat*. 2012;2012:104782. doi: 10.1155/2012/104782. Epub 2011 Oct 31.
- Garza AF, Monroy-Maya R, Soto-Rios M, et al. A pilot study of the effect of diclofenac with B vitamins for the treatment of acute pain following lower-limb fracture and surgery. *Proc West Pharmacol Soc*. 2008;51:70-2.
- Kim S. Overview of Clinical study design. *Clin Exp Emerg Med*. 2023 Jun 2. doi: 10.15441/ceem.23.036.
- You S. Perspective and future of evidence-based medicine. *Stroke Vasc Neurol*. 2016 Dec 19;1(4):161-164. doi: 10.1136/svn-2016-000032.
- Bosdriesz JR, Stel VS, van Diepen M, et al. Evidence-based medicine-When observational studies are better than randomized controlled trials. *Nephrology (Carlton)*. 2020 Oct;25(10):737-743. doi: 10.1111/nep.13742. Epub 2020 Jul 2.
- Mahendraratnam N, Mercon K, Gill M, et al. Understanding Use of Real-World Data and Real-World Evidence to Support Regulatory Decisions on Medical Product Effectiveness. *Clin Pharmacol Ther*. 2022 Jan;111(1):

150-154. doi: 10.1002/cpt.2272.

Epub 2021 Jul 2.

22. Suri P, Morgenroth DC, Kwok CK, et al. Low back pain and other musculoskeletal pain comorbidities in individuals with symptomatic osteoarthritis of the knee: data from the osteoarthritis initiative. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2010 Dec;62(12):1715-23. doi: 10.1002/acr.20324.

23. Coates G, Clewes P, Lohan C, et al. Chronic Low Back Pain with and without Concomitant Osteoarthritis: A Retrospective, Longitudinal Cohort Study of Patients in England.

Int J Clin Pract. 2023 Nov 9;2023:5105810.

doi: 10.1155/2023/5105810.

24. Calderon-Ospina CA, Nava-Mesa MO, Arbelaez Ariza CE. Effect of Combined Diclofenac and B Vitamins (Thiamine, Pyridoxine, and Cyanocobalamin) for Low Back Pain Management: Systematic Review and Meta-analysis. *Pain Med*. 2020 Apr 1;21(4):766-781. doi: 10.1093/pm/pnz216.

25. Mibielli MA, Geller M, Cohen JC, et al. Diclofenac plus B vitamins versus diclofenac monotherapy in lumbago: the DOLOR study. *Curr Med Res Opin*. 2009 Nov;25(11):2589-99.

doi: 10.3111/13696990903246911.

26. Magaca-Villa MC, Rocha-Gonzalez HI, Fernandez del Valle-Laisequilla C, et al. B-vitamin mixture improves the analgesic effect of diclofenac in patients with osteoarthritis: a double blind study. *Drug Res (Stuttg)*. 2013 Jun;63(6):289-92. doi: 10.1055/s-0033-1334963.

27. Dehghan M. Comparative effectiveness of B and e vitamins with diclofenac in reducing pain due to osteoarthritis of the knee. *Med Arch*. 2015 Apr;69(2):103-6. doi: 10.5455/medarh.2015.69.103-106.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

13.02.2024/19.03.2024/21.03.2024

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.

Филатова Е.С. <https://orcid.org/0000-0002-2475-8620>

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

Шахраманова Е.Л. <https://orcid.org/0009-0001-9670-084C>

Шкиреева С.Ю. <https://orcid.org/0009-0006-6126-4829>

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

Альфакальцидол в клинической практике: фокус на эффективность и безопасность российского воспроизведенного препарата

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

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

Наиболее важными факторами, определяющими риск возникновения перелома, являются наличие остеопороза (ОП) и риск падения. Для снижения этого риска, помимо адекватных физических нагрузок, необходимо использование препаратов, положительно влияющих на силу и работоспособность скелетных мышц. И ключевую роль здесь играют препараты витамина D.

Цель исследования – изучить переносимость, безопасность и влияние отечественного воспроизведенного лекарственного препарата Альфакальцидол Канон на функциональный статус пациентов со сниженной минеральной плотностью костей в клинической практике.

Материал и методы. В исследование включено 30 женщин с ОП или остеопенией, имевших высокий риск падений (средний возраст – $68,0 \pm 7,2$ года), которые принимали Альфакальцидол Канон в дозе 1 мкг 1 раз в сутки в течение 3 мес. В течение наблюдения было запланировано 4 визита к врачу, в ходе которых проводили лабораторное обследование, фиксировали падения и переломы, неблагоприятные реакции (НР), а также приверженность лечению. Во время первого и последнего визитов оценивали качество жизни по EQ-5D, функциональный статус скелетных мышц, а на момент последнего визита – также и переносимость препарата.

Результаты и обсуждение. На фоне трехмесячной терапии отмечалось увеличение силы мышц доминантной руки в среднем на 15,4% ($p=0,00002$). Уменьшилось время выполнения тестов «Встать со стула» и «Встань и иди» на 17,4% ($p=0,000012$) и 13,6% ($p=0,00004$) соответственно. Увеличилась скорость ходьбы на 4 м в среднем на 13,9% ($p=0,000013$), этот показатель улучшился у 26 (86,7%) женщин. Повысился общий счет выполнения комплекса тестов SPPB в среднем на 12,5% ($p=0,000001$), а достижение лучших результатов отмечено у 23 (76,7%) пациенток. Случаев гиперкальциемии, гиперфосфатемии и гипермагниемии не выявлено, у 1 пациентки обнаружена гиперкальциурия. Падения зарегистрированы у 2 (6,7%) женщин, имевших падения в предшествующем году. У 1 пациентки при падении произошел перелом шейки плечевой кости. НР возникли в 3 (10%) случаях, в 1 из которых препарат был отменен. Отличная переносимость препарата наблюдалась у 90% женщин. Комплаентность составила в среднем 94,3%.

Заключение. Альфакальцидол Канон является безопасным и эффективным препаратом и может использоваться для улучшения физической работоспособности скелетной мускулатуры у пациентов с высоким риском падений.

Ключевые слова: риск падений; альфакальцидол; физическая работоспособность; сила мышц; профилактика падений.

Контакты: Наталья Владимировна Торопцова; torop@irramn.ru

Для ссылки: Торопцова НВ, Козырева МВ, Добровольская ОВ. Альфакальцидол в клинической практике: фокус на эффективность и безопасность российского воспроизведенного препарата. Современная ревматология. 2024;18(2):62–69. DOI: 10.14412/1996-7012-2024-2-62-69

Alfacalcidol in clinical practice: focus on the efficacy and safety of the Russian generic drug *Toroptsova N.V., Kozyreva M.V., Dobrovolskaya O.V.*

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

The most important factors that determine the risk of fractures are not only the presence of osteoporosis (OP), but also the risk of falls. In addition to sufficient physical activity, medications are needed that have a positive effect on the strength and functional performance of the skeletal muscles. Vitamin D supplements play a key role in this therapeutic approach.

Objective: to investigate the tolerability, safety and efficacy of the generic drug Alfacalcidol Canon on the functional status of patients with reduced bone mineral density in clinical practice.

Material and methods. The study involved 30 women with OP or osteopenia who were at high risk of falls (mean age 68.0 ± 7.2 years) and who were administered Alfacalcidol Canon at a dose of 1 mcg/day for 3 months. The follow-up period included 4 visits to the clinic, during which laboratory tests were performed and falls and fractures, adverse reactions and patients' adherence to treatment were registered. At the first and last visits, quality of life was assessed using the EQ-5D and the functional status of the skeletal muscles was examined. At the 4th visit, the tolerability of the medication was assessed.

Results and discussion. After 3 months of therapy, an increase in muscle strength of the dominant arm was observed by an average of 15.4% ($p=0.00002$). The time for the "Chair Stand Test" and the "Time up and go" test decreased by 17.4% ($p=0.000012$) and 13.6% ($p=0.00004$) respectively. The gait speed test increased on average by 13.9% ($p=0.000013$), it increased in 26 (86.7%) women. The SPPB test score increased on average by 12.5% ($p=0.000001$), and achievement of the best indicators was found in 23 (76.7%) women. There were no cases of hypercal-

emia, hyperphosphatemia and hypermagnesemia, but 1 case of hypercalciuria was detected. Falls occurred in 2 women (6.7%) who had fallen in the previous year, one of whom suffered a fracture of humeral neck. Adverse reactions were observed in 3 (10 %) women, one of whom stopped taking the drug. 90% of the patients tolerated the treatment excellently. The average compliance rate was 94.3%.

Conclusion. *Alfacalcidol Canon is a safe and effective drug that can be used to improve the physical performance of skeletal muscles in patients with a high risk of falls.*

Keywords: *risk of falls; alfacalcidol; physical performance; muscle strength; fall prevention.*

Contact: *Natalya Vladimirovna Toroptsova; torop@irramn.ru*

For reference: *Toroptsova NV, Kozyreva MV, Dobrovolskaya OV. Alfacalcidol in clinical practice: focus on the efficacy and safety of the Russian generic drug. Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal. 2024;18(2):62–69. DOI: 10.14412/1996-7012-2024-2-62-69*

Остеопороз (ОП) — одна из основных причин заболеваемости и смертности пожилых людей во всем мире, а его профилактика с целью предотвращения переломов — одно из важнейших условий поддержания качественной и независимой жизни этой когорты населения и снижения затрат системы здравоохранения на лечение и реабилитацию пациентов с низкоэнергетическими переломами.

Главными факторами, определяющими риск возникновения перелома, являются наличие ОП и риск падений, причем большинство переломов происходят при падении с высоты собственного роста или меньше. Многие люди не воспринимают падения как серьезную проблему, связанную с состоянием здоровья, даже если сознают, что падений можно избежать [1]. Только менее 10% пожилых лиц считают, что важно не допускать падений и связанных с ними травм [2]. В то же время у трети людей старше 65 лет регистрировался хотя бы один случай падения в год, при этом вероятность повторного падения в течение следующего года возрастала в 2–3 раза [3].

Существует большое число факторов, которые могут способствовать повышению риска падений. Одним из них является дефицит витамина D, который широко распространен в нашей стране и во всем мире [4]. Низкий уровень витамина D может оказывать влияние на мышечную систему, что проявляется слабостью мышц проксимальных отделов конечностей, трудностью при подъеме из положения сидя и поднятии различных предметов, замедлением скорости ходьбы.

Важно как можно раньше выявлять лиц с высоким риском падений для проведения профилактики. С этой целью используются анкеты и тесты, которые позволяют в клинической практике обнаружить лиц с высоким риском падений, а также функциональные тесты для оценки способности пациента поддерживать равновесие, устойчивость при ходьбе, силы мышц и выносливости [5].

Комплексная стратегия борьбы с таким разрушительным заболеванием, как ОП, должна быть направлена на снижение риска падений. Физические упражнения уменьшают его на 14%, однако сразу после прекращения регулярных занятий риск падений возвращается.

Помимо адекватных физических нагрузок, используются препараты, положительно влияющие на функцию мышц и осанку, среди которых ключевую роль играют плейотропный D-гормон кальцитриол и его активный аналог альфакальцидол [6].

Альфакальцидол ($1\alpha[\text{OH}]\text{D}_3$) синтезируется в виде неактивного прогормона и полностью трансформируется в

печени в D-гормон (кальцитриол; $1,25[\text{OH}]_2\text{D}_3$). Альфакальцидол стимулирует активное усвоение кальция и фосфатов, улучшает минерализацию скелета и способствует нормальному нервно-мышечному функционированию.

Активные метаболиты витамина D косвенно подавляют выработку паратормона (ПТГ), увеличивая абсорбцию кальция в кишечнике и уменьшая негативное влияние повышенного уровня ПТГ на кости и мышцы. D-гормон также снижает высвобождение провоспалительных цитокинов, которые являются факторами активации остеокластов и резорбции кости, а также атрофии мышц [7].

Исследование биооптатов мышц показало, что лечение пациентов с ОП альфакальцидолом в дозе 1 мг/сут в течение 3–6 мес вызывало значительное увеличение относительного количества и площади поперечного сечения быстросокращающихся волокон типа ПА, которые отвечают за быстрые реакции в организме [8]. В другой работе было продемонстрировано, что прием альфакальцидола на протяжении 6 мес значительно улучшал мышечную силу и функциональные возможности у пожилых женщин с дефицитом витамина D [9].

В настоящее время в России зарегистрировано несколько препаратов альфакальцидола, одним из которых является отечественный Альфакальцидол Канон¹.

Цель исследования — изучить переносимость, безопасность и влияние отечественного воспроизведенного лекарственного препарата Альфакальцидол Канон на функциональный статус пациентов со сниженной минеральной плотностью костей (МПК) в клинической практике.

Материал и методы. В наблюдении участвовали женщины, удовлетворявшие критериям включения: возраст 45–85 лет, постменопауза не менее 2 лет, или возраст 30–75 лет и лечение глюкокортикоидами, наличие ранее диагностированного ОП или остеопении, высокий риск падений, выявленный при скрининге, или падения в течение последних 12 мес.

Критерии невключения: прием антиостеопоротических препаратов, тиазидных диуретиков и сердечных гликозидов на момент скрининга; наличие злокачественных новообразований в анамнезе в последние 5 лет; почечной остеодистрофии, мочекаменной болезни с отхождением камней, хронической почечной недостаточности IV–V стадии; активного заболевания печени; алкоголизм; наличие нарушения мозгового кровообращения; гранулематозного заболевания (туберкулез, саркоидоз и др.); первичного гиперпаратиреоза или тиреотоксикоза; неспособность самостоятельно передвигаться; выявленные во время визита скрининга гипер-

¹ЗАО «Канонфарма продакшн» (Россия; регистрационное удостоверение ЛП-007334).

Таблица 1. Характеристика пациенток при включении в наблюдательную программу
Table 1. Characteristics of the patients on admission to the observation program

Показатель	Значение
Возраст, годы, $M \pm \sigma$	68,0 \pm 7,2
Рост, м, $M \pm \sigma$	1,61 \pm 0,05
Масса тела, кг, $M \pm \sigma$	65,5 \pm 10,6
ИМТ, кг/м ² , $M \pm \sigma$	25,4 \pm 4,0
Возраст наступления менопаузы, годы, $M \pm \sigma$	49,6 \pm 4,1
Продолжительность постменопаузы, годы, Me [25-й; 75-й перцентили]	20 [13; 24]
Число сопутствующих заболеваний, Me [25-й; 75-й перцентили]	2,5 [1; 3]
Сопутствующие заболевания, n (%):	
АГ	16 (53,3)
ИБС	3 (10)
ОА	11 (36,7)
РА	5 (16,7)
заболевания ЖКТ	13 (43,3)
заболевания щитовидной железы	10 (33,3)
варикозная болезнь	4 (13,3)
другие	12 (40)
Падения в течение предшествующего года, n (%)	18 (60)
ОП, n (%)	22 (73,3)
Остеопения, n (%):	8 (26,7)
Переломы, n (%), в том числе:	17 (56,6)
позвонок	1 (3,3)
периферических костей,	13 (43,3)
из них >1 перелома периферических костей	7 (23,3)
перелом позвонка + периферической кости	3 (10)
Боль в спине, n (%), в том числе:	23 (76,7)
грудной отдел	15 (50,0)
поясничный отдел	18 (60,0)
Интенсивность боли в спине по ВАШ, мм, $M \pm \sigma$:	
грудной отдел	45,5 \pm 16,7
поясничный отдел	50,1 \pm 21,2
Потребление кальция с пищей, мг, $M \pm \sigma$	585 \pm 199
АД, мм рт. ст., $M \pm \sigma$:	
систолическое	116 \pm 13
диастолическое	73 \pm 9
ЧСС в минуту, $M \pm \sigma$	70 \pm 8
Биохимический анализ крови, $M \pm \sigma$:	
кальций общий, ммоль/л	2,42 \pm 0,09
фосфор, ммоль/л	1,20 \pm 0,13
магний, ммоль/л	0,82 \pm 0,06
щелочная фосфатаза, ед/л	73,8 \pm 23,0
креатинин, мкмоль/л	76,2 \pm 8,5
клиренс креатинина, мл/мин	64,0 \pm 9,8
25(ОН)D, нг/мл	35,4 \pm 14,3
ПТГ, пг/мл	44,9 \pm 17,6
Биохимический анализ мочи, $M \pm \sigma$:	
кальций, ммоль	2,71 \pm 1,65
креатинин, ммоль	6,20 \pm 2,96
кальций/креатинин	0,46 \pm 0,23

Примечание. ИМТ – индекс массы тела; ИБС – ишемическая болезнь сердца; РА – ревматоидный артрит; ЖКТ – желудочно-кишечный тракт; ЧСС – число сердечных сокращений.

фосфатемия, гиперкальциемия, гипермагниемия, клиренс креатинина <30 мл/мин; дефицит витамина D (<10 нг/мл) и гипервитаминоз D; гиперкальциурия.

Проведение наблюдательной программы было одобрено локальным этическим комитетом ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» (протокол № 14 от 15.06.2023). Участие в наблюдательной программе было добровольным, и пациенты могли отказаться от него на любой стадии.

Препарат Альфакальцидол Канон применялся в дозе 1 мкг 1 раз в сутки в течение 3 мес.

В течение наблюдения было запланировано 4 визита в клинику. Во время визита скрининга все больные получали информацию для пациента и подписывали информированное согласие на участие в исследовании. Проводился сбор анамнеза, проверялось соответствие критериям включения и отсутствие критериев невключения, оценивался риск падений с помощью «Анкеты риска падений», которая состоит из 12 вопросов [10]. При наборе ≥ 4 баллов риск падений считается высоким.

Визит 1 проходил после получения результатов анализов и проверки критериев невключения. На этом этапе осуществлялись сбор антропометрических данных, оценка боли в спине по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), определение мышечной силы с помощью кистевого динамометра, выполнение функциональных тестов «Встать со стула», «Встань и иди», краткой батареи тестов физической работоспособности (Short Physical Performance Battery, SPPB), регистрировалась скорость ходьбы на 4 м, заполнялись опросник качества жизни EQ-5D и анкета для оценки потребления кальция с продуктами питания.

Визит 2 состоялся через 1 мес, а завершающий визит 3 – через 3 мес после включения в наблюдательную программу. В ходе этих визитов фиксировались неблагоприятные реакции (НР), падения и переломы, возникшие на фоне терапии.

Во время визита 3 оценивались боль в спине по ВАШ, потребление кальция, качество жизни, функциональный статус. Для определения переносимости препарата использовались следующие градации: отличная (нет

Таблица 2. Динамика биохимических показателей сыворотки крови и мочи на фоне приема препарата Альфакальцидол Канон, $M \pm \sigma$
 Table 2. Dynamics of biochemical parameters of blood serum and urine while taking the drug Alfacalcidol Canon, $M \pm \sigma$

Показатель	Визит скрининга	Визит 2	Визит 3
Сыворотка крови			
Кальций общий, ммоль/л	2,42±0,09	2,43 ±0,11	2,45±0,13
Фосфор, ммоль/л	1,20±0,13	1,18±0,20	1,16±0,16
Магний, ммоль/л	0,82±0,06	0,83±0,06	0,83±0,11
Щелочная фосфатаза, ед/л	73,8±23,0	80,4±28,5	75,0± 20,4
Креатинин, мкмоль/л	76,2±8,5	70,6±10,5*	73,0±13,0
Клиренс креатинина, мл/мин	64,0±9,8	67,7±11,8	66,0±13,1
25(ОН)D, нг/мл	35,4±14,3	–	–
ПТГ, пг/мл	44,9±17,6	–	42,1±18,8
Моча			
Кальций, ммоль	2,71±1,65	3,14±1,27	2,91±1,63
Креатинин, ммоль	6,20±2,96	6,56±4,01	7,35±4,98
Кальций/креатинин	0,45±0,21	0,56±0,23*	0,48±0,26

* $p < 0,05$.

жалоб); хорошая (жалобы появлялись при активном опросе); удовлетворительная (больные самостоятельно предъявляли жалобы, но отмены препарата не требовалось) и плохая (больные самостоятельно предъявляли жалобы, и препарат был отменен).

На момент визита скрининга и визитов 2 и 3 выполняли биохимическое исследование крови с определением концентрации общего кальция, фосфора, магния, щелочной фосфатазы, креатинина, 25(ОН)D и ПТГ, а также анализ мочи на кальций и креатинин. При визитах 2 и 3 подсчитывали комплаентность пациента по формуле:

комплаентность = количество таблеток, принятых пациентом/рассчитанное количество таблеток, которое пациент должен был принять за данный период $\times 100$.

Комплаентными считались женщины, принявшие $\geq 80\%$ препарата Альфакальцидол Канон.

Наблюдательная программа проводилась с сентября 2023 г. по январь 2024 г.

Статистическая обработка данных выполнена с использованием программы Statistica for Windows (версия 10). В статистический анализ включены данные всех пациенток, которые получили хотя бы одну дозу препарата и имели хотя бы одну оценку после исходной по параметрам эффективности и безопасности. Качественные показатели представлены в виде абсолютных и относительных частот, количественные – в виде среднего (M) и стандартного отклонения (SD) при нормальном распределении или в виде медианы и интерквартильного интервала (Me [25-й; 75-й перцентили]) при ненормальном распределении. Использовались параметрический (критерий Стьюдента) и непараметрический (критерий Уилкоксона) методы сравнения в зависимости от типа распределения переменных. Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

Результаты. В скрининге участвовали 33 женщины, удовлетворявшие критериям включения. После лабораторного

обследования 3 пациентки выбыли в связи с наличием у них критериев невключения: у одной женщины выявлен первичный гиперпаратиреоз, у второй – тяжелый дефицит витамина D, а у третьей – гиперкальциурия. В итоге в наблюдательную программу отобрано 30 женщин, удовлетворявших критериям включения и не имевших критериев невключения (табл. 1). Средний возраст пациенток составил $68,0 \pm 7,2$ года (66,7% из них были старше 65 лет), все они находились в постменопаузальном периоде, медиана продолжительности которого составила 20 [13; 24] лет. 22 женщины имели ОП, 8 – остеопению по данным рентгеновской денситометрии, проведенной при скрининговом визите. Медиана числа сопутствующих заболеваний – 2,5 [1; 3], наиболее часто фиксировались артериальная гипертензия (АГ), остеоартрит (ОА), заболевания желудочно-кишечного тракта (ЖКТ; в большинстве случаев встречался хронический гастрит – в 23,3%), а также патология щитовидной железы (гипотиреоз, узловой зоб и аутоиммунный тиреоидит). Другие заболевания наблюдались в 1–2 случаях.

Высокий риск падений по «Анкете риска падений» был у всех пациенток, а падения в течение предшествующего года отмечали 60% из них. Переломы в анамнезе имели 17 (56,6%) женщин: позвонка – 4 (13,3%), периферических костей – 16 (53,3%), в том числе более одного перелома – 10 (62,5%).

На боль в спине предъявляли жалобы 23 (76,7%) пациентки, при этом у 10 (33,3%) из них она локализовалась в двух отделах позвоночника, у 5 (16,7%) – только в грудном, а у 8 (26,7%) – только в поясничном отделе. Интенсивность боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) в грудном отделе составила в среднем $45,5 \pm 16,7$ мм (min 23,0; max 80,0 мм), а в поясничном отделе – $50,1 \pm 21,2$ мм (min 10,0; max 85,0 мм).

Ни у одной пациентки не было биохимических показателей крови и мочи, выходящих за пределы референсных

Таблица 3. Сила и работоспособность скелетных мышц на фоне приема препарата Альфакальцидол Канон
Table 3. Strength and functional performance of skeletal muscles during the intake of the drug Alfacalcidol Canon

Показатель	Визит 1 [#]	Визит 3 [#]	Δ показателей (визит 3), % ^{##}
Кистевая динамометрия, кг:			
справа	16,8±6,5	19,5±6,2*	+15,4 [3,6; 27,2]*
слева	16,2±6,8	17,4±7,1	+6,7 [0,5; 31,3]
Тест «Встать со стула», с	18,1±5,4	14,6±3,9*	-17,4±15,6*
Тест «Встань и иди», с	11,0±1,7	9,25±1,9*	-13,6 [-23,4; -2,0]*
Скорость ходьбы на 4 м, м/с	0,87±0,18	1,02±0,21*	+13,9 [3,0; 31,6]*
SPPB, баллы	8,7±1,5	9,9±1,6*	+12,5 [9,1; 22,2]*

Примечание. * – $p < 0,0001$; данные представлены как: # – $M \pm \sigma$; ## – Me [25-й; 75-й перцентили].

Таблица 4. Динамика боли в спине на фоне приема препарата Альфакальцидол Канон, $M \pm \sigma$
Table 4. Dynamics of back pain while taking the drug Alfacalcidol Canon, $M \pm \sigma$

Локализация	Интенсивность боли при визите 1, мм	Δ интенсивности боли при визите 3, %	p
Грудной отдел	45,5±16,7	-55,5±54,8	<0,001
Поясничный отдел	50,1±21,2	-57,9±45,6	<0,001

значений, у 46,7% клиренс креатинина составлял ≤ 65 мл/мин. Оценка кальция/креатининового индекса продемонстрировала отсутствие гиперкальциемии у всех пациенток (min 0,12; max 0,91). Уровень витамина D в среднем равнялся $35,4 \pm 14,3$ нг/мл (min 17,7; max 95,2 нг/мл).

Биохимические показатели крови и мочи исследовали в динамике через 1 и 3 мес после начала приема препарата (табл. 2). Через 1 мес значимых различий в уровне общего кальция, фосфора, магния, щелочной фосфатазы в сыворотке крови не было, но отмечалось значимое снижение уровня креатинина ($p=0,033$), при этом клиренс креатинина несколько увеличился, но различия в показателях не достигали статистической значимости ($p=0,09$). В биохимическом анализе мочи уровень кальция и креатинина незначимо увеличился, однако кальций/креатининовый индекс повысился в среднем с 0,45 до 0,56 ($p=0,039$), но не выявлено ни одного случая гиперкальциемии.

После трехмесячной терапии также не отмечалось выраженного изменения уровня общего кальция, фосфора, магния, щелочной фосфатазы в сыворотке крови. Уровень креатинина несколько увеличился, но различия не были статистически значимыми по сравнению как с исходными параметрами, так и с показателями через 1 мес после начала лечения. Клиренс креатинина оставался стабильным в течение всего периода наблюдения. Уровень ПТГ несколько снизился, но изменения по сравнению с визитом скрининга были незначимыми ($p=0,32$).

В биохимическом анализе мочи за время наблюдения не выявлено значимых изменений концентрации кальция, креатинина, а также их соотношения (см. табл. 2). В то же время у 1 пациентки отмечалась гиперкальциемия (соотношение кальций/креатинин – 1,2) при нормальном уровне кальция и ПТГ в крови.

Оценка мышечной силы и функционального статуса скелетных мышц проводилась во время визита включения и через 3 мес после начала приема препарата Альфакальцидол Канон у всех пациенток, закончивших участие в наблюдательной программе (табл. 3). Отмечалось значимое увеличение

силы мышц правой (доминантной) руки в среднем на 15,4% ($p=0,00002$), а левой – на 6,7% без статистически значимых различий между показателями, полученными на момент визитов 1 и 3.

Значимо уменьшилось время выполнения тестов «Встать со стула» и «Встань и иди» – на 17,4% ($p=0,000012$) и 13,6% ($p=0,00004$) соответственно. Одна пациентка во время визита 1 не смогла пройти тест «Встать со стула», а при последнем визите она выполнила его за 15,73 с. Число пациенток, которые стали быстрее выполнять эти тесты, на момент визитов 1 и 3 составило 21 (70%) и 23 (76,7%) соответственно.

После 3 мес приема препарата Альфакальцидол Канон скорость ходьбы на 4 м увеличилась в среднем на 13,9% ($p=0,000013$), этот показатель вырос у 26 (86,7%) женщин.

Сравнительная оценка выполнения комплекса тестов SPPB, состоящего из трех компонентов (тестирование равновесия в трех позах, скорость ходьбы на 4 м и 5-кратный подъем со стула без помощи рук), основанная на суммарном подсчете баллов, полученных за каждый из них, продемонстрировала значимое увеличение общего счета к визиту 3 в среднем на 12,5% ($p=0,000001$). Достижение лучших результатов в этих тестах отмечено у 23 (76,7%) женщин, при этом улучшение выполнения тестов на равновесие зарегистрировано в 8 (26,7%) случаях.

Боль в спине оценивалась с помощью ВАШ. Число пациенток, предъявлявших жалобы на боль в спине через 3 мес, уменьшилось до 12 (41,4%; $p=0,006$ по сравнению с визитом 1), при этом боль в грудном отделе беспокоила 7 женщин (24,1%; $p=0,040$ по сравнению с визитом 1), а в поясничном отделе – 11 (37,9%; $p=0,090$ по сравнению с визитом 1). Средняя интенсивность боли к визиту 1 и ее динамика в обоих отделах представлены в табл. 4.

Через 1 мес после включения в наблюдательную программу у 3 пациенток зафиксированы НР (табл. 5). У одной женщины появились приливы, которые прекратились через 1 мес без дополнительной терапии. У второй пациентки возникли судороги, начат прием калия аспарагината + магния аспарагината (316 мг + 280 мг по 1 таблетке 3 раза в день), и

Таблица 5. НР, возникшие у 3 пациенток в течение первого месяца приема препарата Альфакальцидол Канон
Table 5. Adverse events that occurred in 3 patients during the first month of taking Alfacalcidol Canon

Пациентка	Описание	Серьезность	Интенсивность	Связь с препаратом	Дополнительная терапия
№ 1	Приливы	Нет	Слабая	Сомнительная	Нет
№ 2	Судороги	Нет	Умеренная	Возможная	Калия аспарагинат + магния аспарагинат 316 мг + 280 мг
№ 3	Диспепсия	Нет	Умеренная	Возможная	Нет

она переведена на режим приема Альфакальцидола Канон 1 раз в 3 дня, НР разрешилась через 18 дней. Третья пациентка предъявляла жалобы на диспепсические явления (отрыжка, тошнота, боль в животе), возникшие через 4 дня после начала приема препарата и продолжавшиеся до следующего визита, что послужило причиной отмены препарата.

В течение 3 мес падения зарегистрированы у 2 пациенток. Одна из них споткнулась на лестнице в помещении и упала вперед, перелома не было, к врачу не обращалась. Другая поскользнулась днем на заснеженной улице и упала с упором на левую руку. Обратилась в травмпункт по месту жительства, где проведено рентгенологическое исследование и диагностирован вколоченный перелом хирургической шейки левой плечевой кости. Обе пациентки имели падение в течение предшествующего года.

Качество жизни пациенток определяли с помощью опросника EQ-5D на момент визита включения и через 3 мес. На фоне приема препарата отмечалось значимое улучшение качества жизни, сопровождавшееся увеличением индекса EQ-5D в среднем с $0,58 \pm 0,29$ до $0,68 \pm 0,22$ ($p=0,01$). Улучшение качества жизни зафиксировано при ответах на вопросы о привычной повседневной деятельности и о наличии депрессии/тревоги. При анализе самооценки пациентками общего состояния здоровья по ВАШ значимых различий в указанные сроки не выявлено ($64,7 \pm 19,1$ и $66,6 \pm 14,7$ соответственно; $p=0,46$).

Приверженность лечению оценивали дважды – после 1 и 3 мес наблюдения. Средняя комплаентность в течение первого месяца составила 95,5% (min 64,3%; max 100%), при этом у 12 пациенток она превышала 92%, а у половины женщин достигала 100%.

В течение следующих 2 мес комплаентность в среднем составляла 93,3% (min 50,0; max 100,0), а общая комплаентность за весь период наблюдения – 94,3% (min 57,0; max 100,0), при этом 9 пациенток получили 100%, а 18 – более 80% суммарной дозы препарата. Таким образом, отмечалась 90% приверженность лечению препаратом Альфакальцидол Канон.

Во время последнего визита оценивалась переносимость препарата за весь период наблюдения. Отличная переносимость установлена у 27 (90%), хорошая – у 1 (3,3%), удовлетворительная – у 1 (3,3%) и плохая, потребовавшая отмены препарата, – у 1 (3,3%) пациентки.

Обсуждение. Альфакальцидол более 30 лет применяется в России для лечения постменопаузального, сенильного и глюкокортикоидного ОП. В настоящее время существуют абсолютные и относительные показания к назначению активных метаболитов витамина D, среди которых возраст 65 лет и старше, высокий риск падений и клиренс креатинина <65 мл/мин. Так, было продемонстрировано, что прием аль-

факальцидола в дозе 1 мкг/сут в течение 36 нед снижал риск падений у пожилых лиц на 31%. Этот риск был значимо ниже у пациентов, в дневном рационе которых уровень кальция составлял >512 мг (отношение шансов, ОШ 0,45; 95% доверительный интервал, ДИ 0,21–0,97; $p=0,042$), в то же время риск падений не уменьшался при употреблении кальция <512 мг/сут (ОШ 1,00; 95% ДИ 0,47–2,11; $p=0,998$) [11]. Кроме того, показано, что у пациентов с низким клиренсом креатинина значимо ниже была концентрация D-гормона в сыворотке крови, а низкий его уровень был связан с повышенным риском падений [12]. Дополнительный прием 1 мкг/сут альфакальцидола у пациентов с клиренсом креатинина <65 мл/мин приводил к значимому снижению как числа лиц, у которых произошли падения (ОШ 0,26; 95% ДИ 0,08–0,80; $p=0,019$), так и числа падений (ОШ 0,29; 95% ДИ 0,09–0,88; $p=0,028$) по сравнению с теми, кто принимал плацебо. В группе, получавшей альфакальцидол, частота падений не зависела от клиренса креатинина ($p=0,494$) [13].

В России, как и во всем мире, развивается производство воспроизведенных лекарственных препаратов (ВЛП), что способствует снижению затрат на здравоохранение. При этом принципиально важно, чтобы уменьшение стоимости лечения не сопровождалось ухудшением его качества. На достижение оптимального соотношения цена/качество и нацелено постоянное совершенствование требований к регистрации ВЛП [14]. В большинстве стран отмечается увеличение частоты применения ВЛП. Например, их доля в лекарственном обороте в США составляет 12%, в Японии – 30%, в Германии – 35%, во Франции – 50%, в Великобритании – 55% [15].

На сайте Государственного реестра лекарственных средств размещается регулярно обновляемый перечень взаимозаменяемых лекарственных препаратов [16], среди которых Альфакальцидол Канон, зарегистрированный 30.08.2021 г. Результаты представленного наблюдения были направлены на подтверждение его положительного влияния на функциональный статус пациентов со сниженной МПК при хорошей переносимости и безопасности в условиях реальной клинической практики. Большинство участников исследования были старше 65 лет, при этом почти у половины из них клиренс креатинина составлял <65 мл/мин. Все женщины имели высокий риск падений, оцененный по «Анкете риска падений». Из 2 женщин, у которых зарегистрированы падения, у одной клиренс креатинина равнялся 51 мл/мин, у второй – 68 мл/мин.

На фоне приема Альфакальцидола Канон отмечалось значимое улучшение функционального статуса пациенток, оценивавшегося с помощью наиболее часто используемых тестов. Наши результаты согласуются с данными других исследователей. Так, у пациентов, в течение 3 мес принимавших альфакальцидол в дозе 1 мкг/сут, отмечено значимое увеличение силы четырехглавой мышцы бедра по сравнению с

лицами, получавшими 1000 МЕ нативного витамина D. Также после 3 мес терапии альфакальцидолом выросло число пациентов, успешно выполнивших тест «Встать со стула» и «Встань и иди» [17].

Открытое проспективное 6-месячное наблюдательное многоцентровое исследование, проведенное в Германии, также продемонстрировало улучшение мышечной силы и поддержание равновесия уже после 3 мес приема 1 мкг/сут альфакальцидола, а через 6 мес отмечалось значительное уменьшение числа лиц, у которых произошли падения, и числа падений по сравнению с аналогичными показателями за 6 мес, предшествовавших терапии [18].

За время наблюдения у 90% пациенток констатирована отличная переносимость препарата Альфакальцидол Канон, НР возникли лишь в 3 случаях: в 2 из них связь с препаратом была расценена как возможная, а в 1 — как сомнительная, и лишь 1 пациентка отказалась от приема препарата.

Дискуссия вокруг использования активных производных витамина D, таких как альфакальцидол и кальцитриол, объясняется предполагаемым риском гиперкальциемии и гиперкальциурии. НР, связанные с длительной гиперкальциемией, могут включать нарушение функции почек и нефрокальциноз [19]. Известно, что риск развития гиперкальциемии и/или гиперкальциурии при назначении альфакальцидола ниже, чем при использовании кальцитриола, поскольку дальнейшее гидроксирование в печени замедляет нарастание концентрации $1,25(\text{OH})_2$ в плазме по сравнению с быстрым ее увеличением при приеме кальцитриола [20]. Из-за такого фармакокинетического профиля альфакальцидол считается более безопасным, чем кальцитриол, в отношении риска этих НР [21]. Тем не менее рекомендуется контролировать уровень кальция в сыворотке крови и моче в начале и в процессе лечения альфакальцидолом, и при появлении клинических или биохимических признаков гиперкальциемии либо идиопатической гиперкальциурии немедленно отменить

препарат примерно на 7 дней до исчезновения симптомов [22]. В настоящем наблюдательном исследовании не зарегистрировано ни одного случая гиперкальциемии, а гиперкальциурия выявлена лишь у 1 (3,3%) пациентки при нормальном уровне кальция и ПТГ в сыворотке крови. В исследовании М. Shiraki и соавт. [23], которое проводилось в течение 6 мес, гиперкальциурия обнаружена у 10% пациентов при отсутствии гиперкальциемии. Авторы связывают увеличение экскреции кальция с мочой с усиленным всасыванием его в кишечнике.

Заключение. Анализ результатов применения препарата Альфакальцидол Канон продемонстрировал его отличную переносимость у 90% пациенток. НР встречались у 10% женщин, при этом не было ни одной серьезной НР, которая потребовала бы госпитализации или привела к смертельному исходу.

Трехмесячный прием препарата Альфакальцидол Канон был безопасным, лишь у 1 пациентки отмечалась гиперкальциурия. Случаев гиперкальциемии, гипермагниемии, гиперфосфатемии не выявлено.

За время наблюдения у 2 пациенток с высоким риском падений, имевших падения в предшествующем году, зафиксированы падения, при этом у 1 женщины с ОП произошел перелом шейки плечевой кости.

На фоне лечения отмечены значимое увеличение силы и физической работоспособности скелетных мышц, оценивавшееся с помощью кистевой динамометрии и комплекса тестов, а также улучшение качества жизни, в первую очередь благодаря оптимизации таких параметров, как привычная повседневная деятельность, депрессия и тревога.

Таким образом, Альфакальцидол Канон является безопасным и эффективным препаратом, который может использоваться для улучшения состояния и физической работоспособности скелетной мускулатуры у пациентов с высоким риском падений.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Hughes K, van Beurden E, Eakin EG, et al. Older persons' perception of risk of falling: implications for fall-prevention campaigns. *Am J Public Health*. 2008 Feb;98(2):351-7. doi: 10.2105/AJPH.2007.115055.
- Tinetti ME, McAvay GJ, Fried TR, et al. Health outcome priorities among competing cardiovascular, fall injury, and medication-related symptom outcomes. *J Am Geriatr Soc*. 2008 Aug;56(8):1409-16. doi: 10.1111/j.1532-5415.2008.01815.x.
- Rubenstein LZ, Josephson KR. The epidemiology of falls and syncope. *Clin Geriatr Med*. 2002 May;18(2):141-58. doi: 10.1016/s0749-0690(02)00002-2.
- Белая ЖЕ, Белова КЮ, Бордакова ЕВ и др. Профилактика, диагностика и лечение дефицита витамина D и кальция среди взрослого населения и у пациентов с остеопорозом. Рекомендации Российской ассоциации по остеопорозу. Москва; 2016. [Belaya ZhE, Belova KYu, Bordakova EV, et al. *Profilaktika, diagnostika i lechenie defitsita vitamina D i kal'tsiya sredi vzroslogo naseleniya i u patsientov s osteoporozom. Rekomen-*
- datsii Rossiiskoi assotsiatsii po osteoporozu* [Prevention, diagnosis and treatment of vitamin D and calcium deficiency among adults and in patients with osteoporosis. Recommendations of the Russian Association for Osteoporosis]. Moscow; 2016].
- Lusardi MM, Fritz S, Middleton A, et al. Determining Risk of Falls in Community Dwelling Older Adults: A Systematic Review and Meta-analysis Using Posttest Probability. *J Geriatr Phys Ther*. 2017 Jan/Mar;40(1):1-36. doi: 10.1519/JPT.0000000000000099.
- Ringe JD. Plain vitamin D or active vitamin D in the treatment of osteoporosis: where do we stand today? *Arch Osteoporos*. 2020 Nov 14; 15(1):182. doi: 10.1007/s11657-020-00842-0.
- Argiles JM, Alvarez B, Carbo N, et al. The divergent effects of tumour necrosis factor- α on skeletal muscle: implications in wasting. *Eur Cytokine Netw*. 2000 Dec; 11(4):552-9.
- Sörensen OH, Lund BI, Saltin B, et al. Myopathy in bone loss of ageing: improvement by treatment with 1- α -hydroxycholecalciferol and calcium. *Clin Sci (Lond)*. 1979 Feb;56(2):157-61. doi: 10.1042/cs0560157.
- Verhaar HJ, Samson MM, Jansen PA, et al. Muscle strength, functional mobility and vitamin D in older women. *Ageing (Milano)*. 2000 Dec;12(6):455-60. doi: 10.1007/BF03339877.
- Клинические рекомендации «Падения у пациентов пожилого и старческого возраста. [Clinical recommendations "Falls in elderly and senile patients]. https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/600_2
- Dukas L, Bischoff HA, Lindpaintner LS, et al. Alfacalcidol reduces the number of fallers in a community-dwelling elderly population with a minimum calcium intake of more than 500 mg daily. *J Am Geriatr Soc*. 2004 Feb; 52(2):230-6. doi: 10.1111/j.1532-5415.2004.52060.x.
- Dukas LC, Schacht E, Mazor Z, Stähelin HB. A new significant and independent risk factor for falls in elderly men and women: a low creatinine clearance of less than 65 ml/min. *Osteoporos Int*. 2005 Mar;16(3): 332-8. doi: 10.1007/s00198-004-1690-6.
- Dukas L, Schacht E, Mazor Z, Stähelin HB.

- Treatment with alfacalcidol in elderly people significantly decreases the high risk of falls associated with a low creatinine clearance of <65 ml/min. *Osteoporos Int.* 2005 Feb;16(2):198-203. doi: 10.1007/s00198-004-1671-9.
14. Шулькин АВ, Филимонова АА. Оригинальные и воспроизведенные лекарственные препараты: что нужно знать клиницисту? Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2021;121(10):99-104. [Shchulkin AV, Filimonova AA. Original and generic drugs: what does the clinician need to know? *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2021;121(10):99-104. (In Russ.)].
15. Белоусов ЮБ. Дженераки – мифы и реалии. Ремедиум. 2003;(7-8):4-9. [Belousov YuB. Generics – myths and realities. *Remedium.* 2003;(7-8):4-9. (In Russ.)].
16. <https://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx>.
17. Schacht E, Ringe JD. Risk reduction of falls and fractures, reduction of back pain and safety in elderly high-risk patients receiving combined therapy with alfacalcidol and alendronate: a prospective study. *Arzneimittelforschung.* 2011;61(1):40-54. doi: 10.1055/s-0031-1296166.
18. Dukas L, Schacht E, Runge M, Ringe JD. Effect of a six-month therapy with alfacalcidol on muscle power and balance and the number of fallers and falls. *Arzneimittelforschung.* 2010;60(8):519-25. doi: 10.1055/s-0031-1296321.
19. Kanis JA, Cooper C, Rizzoli R, Reginster JY; Scientific Advisory Board of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis (ESCEO) and the Committees of Scientific Advisors and National Societies of the International Osteoporosis Foundation (IOF). European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int.* 2019 Jan;30(1):3-44. doi: 10.1007/s00198-018-4704-5.
20. Cianferotti L, Cricelli C, Kanis JA, et al. The clinical use of vitamin D metabolites and their potential developments: a position statement from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) and the International Osteoporosis Foundation (IOF). *Endocrine.* 2015 Sep;50(1):12-26. doi: 10.1007/s12020-015-0606-x.
21. Brandi ML. Indications on the use of vitamin D and vitamin D metabolites in clinical phenotypes. *Clin Cases Miner Bone Metab.* 2010 Sep;7(3):243-50.
22. Ringe JD. Plain vitamin D or active vitamin D in the treatment of osteoporosis: where do we stand today? *Arch Osteoporos.* 2020 Nov 14;15(1):182. doi: 10.1007/s11657-020-00842-0.
23. Shiraki M, Fukuchi M, Kiriya T, et al. Alfacalcidol reduces accelerated bone turnover in elderly women with osteoporosis. *J Bone Miner Metab.* 2004;22(4):352-9. doi: 10.1007/s00774-004-0494-2.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

11.02.2024/20.03.2024/24.03.2024

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья спонсируется компанией «Канонфарма продакшн». 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 Canonpharma Production. 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.

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

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

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

Эндокардит Либмана–Сакса: регресс после иммуносупрессивной терапии у пациентки с системной красной волчанкой

Пугач В.А., Буланов Н.М., Шевцова Т.П., Кургинян К.В.,
Новиков П.И., Моисеев С.В.

Клиника ревматологии, нефрологии и профпатологии им. Е.М. Тареева ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия
Россия, 119021, Москва, ул. Россолимо, 11, стр. 5

Одним из кардиальных проявлений системной красной волчанки (СКВ) может быть эндокардит Либмана–Сакса (небактериальный тромботический эндокардит, НБТЭ), который характеризуется наличием стерильных тромбоцитарных тромбов на ранее неизмененных клапанах сердца. Трудности диагностики НБТЭ связаны с тем, что часто он протекает бессимптомно до возникновения осложнений, таких как системная эмболизация или клапанная дисфункция. Пациентам с эндокардитом Либмана–Сакса и СКВ проводится иммуносупрессивная и антикоагулянтная терапия, а при ее неэффективности – хирургическое лечение. Представлена пациентка с СКВ и эндокардитом Либмана–Сакса. Обсуждаются клинические проявления, методы диагностики и лечения НБТЭ при СКВ. Продемонстрированы сложности дифференциальной диагностики и выбора оптимальной тактики ведения, с которыми сталкиваются практикующие врачи при этом заболевании.

Ключевые слова: системная красная волчанка; эндокардит неинфекционный; циклофосфамид; клинический случай.

Контакты: Валерия Александровна Пугач; lerapugach@mail.ru

Для ссылки: Пугач ВА, Буланов НМ, Шевцова ТП, Кургинян КВ, Новиков ПИ, Моисеев СВ. Эндокардит Либмана–Сакса: регресс после иммуносупрессивной терапии у пациентки с системной красной волчанкой. Современная ревматология. 2024;18(2):70–74. DOI: 10.14412/1996-7012-2024-2-70-74

Libman–Sachs endocarditis: regression after immunosuppressive therapy in a patient with systemic lupus erythematosus

Pugach V.A., Bulanov N.M., Shevtsova T.P., Kurginyan K.V., Novikov P.I., Moiseev S.V.

*Tareev Clinic of Internal Diseases, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University,
Ministry of Health of Russia (Sechenov University), Moscow
11, Rossolimo Street, Build. 5, Moscow 119021, Russia*

Libman–Sachs endocarditis (nonbacterial thrombotic endocarditis, NBTE) may be one of the cardiac manifestations of systemic lupus erythematosus (SLE). It is characterized by the presence of sterile platelet thrombi on previously normal heart valves. The diagnosis of NBTE is difficult as it is often asymptomatic until complications such as systemic emboli or valvular dysfunction occur. Patients with Libman–Sachs endocarditis and SLE are treated with immunosuppressive and anticoagulant therapy and, if it is ineffective, surgical treatment. A clinical case of SLE and Libman–Sachs endocarditis is presented. The clinical manifestations, diagnostic methods and treatment of NBTE in SLE are discussed. The difficulties in differential diagnosis and selection of optimal treatment tactics faced by physicians are highlighted.

Keywords: systemic lupus erythematosus; noninfective endocarditis; cyclophosphamide; clinical case.

Contact: Valeria Aleksandrovna Pugach; lerapugach@mail.ru

For reference: Pugach VA, Bulanov NM, Shevtsova TP, Kurginyan KV, Novikov PI, Moiseev SV. Libman–Sachs endocarditis: regression after immunosuppressive therapy in a patient with systemic lupus erythematosus. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2024;18(2):70–74. DOI: 10.14412/1996-7012-2024-2-70-74

Эндокардит Либмана–Сакса (небактериальный тромботический эндокардит, НБТЭ) – форма неинфекционного эндокардита, характеризующаяся отложением стерильных тромбоцитарных тромбов (их размеры могут варьироваться от очень мелких частиц, видимых только под микроскопом, до крупных вегетаций) на ранее неповрежденных клапанах сердца [1]. Впервые НБТЭ был описан Е. Либманом и

Б. Саксом в 1924 г. [2, 3]. Чаще всего поражается митральный, реже – аортальный клапан, однако могут быть вовлечены и другие клапаны сердца [4, 5]. Прогрессирующее поражение клапанов способно привести к появлению новых сердечных шумов, аритмий и сердечной недостаточности, которая может сопровождаться одышкой, ортопноэ и периферическими отеками [6]. Также одним из клинических проявлений НБТЭ

являются системные эмболии [7], наиболее частыми локализациями считаются органы центральной нервной системы, почки, верхние и нижние конечности, селезенка и коронарные артерии [5, 8, 9].

НБТЭ может быть одним из кардиальных проявлений системной красной волчанки (СКВ) [4, 10]. По данным ряда исследований с использованием трансторакальной эхокардиографии (ЭхоКГ), НБТЭ встречается у 6–11% пациентов с СКВ, однако более высокая его частота (43%) наблюдалась при чреспищеводной ЭхоКГ (ЧПЭхоКГ) [11, 12]. У пациентов с СКВ, позитивных по антифосфолипидным антителам, риск развития НБТЭ выше [13–15]. Кроме того, поражение клапанов сердца вошло в число классификационных критериев антифосфолипидного синдрома (АФС), предложенных ACR/EULAR (American College of Rheumatology / European Alliance of Associations for Rheumatology) в 2023 г. [16].

Представляем наше клиническое наблюдение, которое демонстрирует сложности диагностики эндокардита Либмана–Сакса при СКВ, а также хороший ответ на проводимую иммуносупрессивную терапию. Пациентка дала добровольное информированное согласие на использование своих медицинских данных в научных целях.

Клиническое наблюдение

Пациентка К., 39 лет, заболела весной 2021 г., когда впервые появились геморрагические высыпания на голенях, рецидивирующие носовые кровотечения, выявлена анемия средней степени тяжести (Hb – 69 г/л), тромбоцитопения (до $7 \cdot 10^9$ /л) в отсутствие антител к тромбоцитам, лейкопения (до $3,4 \cdot 10^9$ /л). По данным миелограммы гемобластоз и нарушение гемопоэза не обнаружены. Состояние было расценено как идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура. Проведена пульс-терапия дексаметазоном 40 мг/сут №4, наблюдался эффект в виде повышения числа тромбоцитов (до $108 \cdot 10^9$ /л).

В дальнейшем пациентка продолжила прием преднизолона 50 мг/сут per os с постепенным снижением дозы до полной отмены в ноябре 2021 г. На фоне терапии уровень Hb – 90–100 г/л, тр. – 50 – $70 \cdot 10^9$ /л, лейкопении не было. В ноябре 2021 г. в связи с рецидивом геморрагического синдрома, снижением уровня тромбоцитов (до $6 \cdot 10^9$ /л) проведена повторная пульс-терапия дексаметазоном 40 мг/сут №4 с положительным эффектом. Впоследствии лабораторные показатели не контролировала, глюкокортикоиды (ГК) не получала, геморрагический синдром не рецидивировал.

В феврале 2023 г. отметила ежедневное повышение температуры тела до субфебрильных значений, петехиальные высыпания по всему телу, носовые кровотечения, диффузную алопецию, хейлит, снижение массы тела на 10 кг за 2 мес на фоне низкокалорийной низкобелковой диеты. В начале марта 2023 г. после перелета в Таиланд появились мягкие отеки голеней и стоп, через несколько дней – лихорадка, частый (до 4–5 раз в сутки) водянистый стул, стойкая эритема на лице на фоне инсоляции, в середине марта – парестезии в стопах.

24.03.2023 с подозрением на СКВ госпитализирована по месту жительства. Выявлены панцитопения (Hb – 78 г/л, эр. – $3,02 \cdot 10^{12}$ /л, тр. – $17 \cdot 10^9$ /л, л. – $2,2 \cdot 10^9$ /л, абсолютная лимфопения), гипокалиемия (3,5 ммоль/л), гипонатриемия (124 ммоль/л), гипохлоремия (94 ммоль/л), гипоальбуминемия (25 г/л), гиперферритинемия (359 мкг/л), снижение уровня сывороточного железа (2,7 мкмоль/л), повышение концентрации СРБ до 4 норм, однократно отмечалась протеинурия (до 1 г/л)

без изменений осадка мочи и повышения уровня креатинина. Другие показатели, включая СОЭ, прокальцитонин, гаптоглобин, лактатдегидрогеназу, общий билирубин, витамин B₁₂, фолиевую кислоту, тиреотропный гормон оставались в пределах референсных значений. При иммунологическом исследовании обнаружено снижение уровня С3- и С4-компонентов комплемента, прямая проба Кумбса слабоположительная; выявлены антитела к тромбоцитам, криоглобулины, антинуклеарный фактор Her2 – 1:640, по данным иммуноблота антинуклеарных антител определялись антитела к двуспиральной ДНК (анти-дсДНК) +++, нуклеосомам +++, ядерному антигену Rib-P++. При исследовании маркеров АФС антитела к β_2 -гликопротеину 1 не обнаружены, выявлены волчаночный антикоагулянт (ВА) и IgM-антитела к кардиолипину (аКЛ).

При компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки отмечался двусторонний плевральный выпот до 9 мм, при УЗИ и КТ органов брюшной полости с внутривенным контрастированием – асцит, гепатомегалия (данных в пользу цирроза печени, портальной гипертензии не получено), кисты печени, правой почки. ЭхоКГ без патологии. УЗИ молочных желез – имплантаты молочных желез, аксиллярная лимфаденопатия (с плотной капсулой). При эзофагогастродуоденоскопии наблюдались картина состоявшегося носового кровотечения, хронического умеренно выраженного (без признаков *H. pylori*) поверхностного гастрита, многочисленные внутрислизистые геморрагии.

Установлен диагноз СКВ. С 28.03.2023 начата пульс-терапия метилпреднизолоном (МП) 500 мг № 3 с хорошим клиническим ответом – нормализовалась температура, уменьшилась выраженность кожных изменений (петехии, дистальный ангиит, эритема по типу «бабочки»), улучшилось общее самочувствие. Назначен преднизолон по 30 мг/сут per os, гидроксихлорохин (ГКХ) 200 мг/сут. Для купирования геморрагического синдрома использовалась транексамовая кислота. Выполнены гемотрансфузия эритроцитарной взвеси и тромбоцитарного концентрата, полученного методом афереза, инфузия 1000 мг препарата трехвалентного железа (феринжест), однократная инъекция стимулятора лейкопоэза (филграстим) 30 млн ЕД без значимого эффекта (сохранялась панцитопения). Проводились инфузии альбумина и электролитов, терапия ингибиторами протонной помпы, антацидами, симптоматическое лечение парацетамолом. 31.03.2023 по семейным обстоятельствам пациентка выписана из стационара под амбулаторное наблюдение.

5.04.2023 впервые госпитализирована в Клинику ревматологии, нефрологии и профпатологии им. Е. М. Тареева (Москва). На основании клинической картины диагностирована СКВ тяжелого течения, высокой степени активности. По результатам трепанобиопсии, миелограммы, молекулярно-генетических исследований В-клеточной клональности убедительных данных, указывающих на гемобластоз, не получено.

При поступлении тяжесть состояния была обусловлена активностью основного заболевания и присоединением вторичной бактериальной инфекции (левосторонней нижнедолевой пневмонии), что препятствовало немедленному усилению иммуносупрессивной терапии. Проводилась активная антибактериальная терапия, а также инфузия иммуноглобулина человека нормального (суммарно 87,5 г).

Обращали на себя внимание гипоальбуминемия в отсутствие значимой протеинурии, гипопротромбинемия, гипохолестеринемия, повышение уровня маркеров холестаза, гипонатриемия, гипофосфатемия, увеличение уровня D-димера до 38 норм, СРБ

до 8 норм, смешанный (респираторный + метаболический) алкалоз. Поскольку у пациентки отсутствовали признаки нарушения почечной функции, лабораторные показатели поражения почек, цитолиза, гипербилирубинемии, а также имелись длительная диарея и малобелковая низкокалорийная диета в анамнезе, наиболее вероятным представлялось наличие у нее белково-энергетической недостаточности, в том числе алиментарной, осложненной водно-электролитными и кислотно-щелочными нарушениями. Назначено энтеральное высокобелковое питание. Проводились инфузии раствора альбумина, калия хлорида, свежесаморозженной плазмы.

Кроме того, отмечались парестезии, спазмы в нижних конечностях, нарушение походки. Осмотрена неврологом, установлен полиневропатический синдром, не исключалось его развитие на фоне выраженного отека синдрома, водно-электролитных и кислотно-щелочных нарушений, активности СКВ. Назначен габапентин 300 мг/сут (с учетом тяжелой тромбоцитопении), наблюдался регресс неврологической симптоматики.

При КТ органов брюшной полости с внутривенным контрастированием в динамике выявлено появление новых инфарктов в паренхиме почек. Несмотря на отсутствие изменений при аускультации сердца, проведены ЭхоКГ, ЧПЭхоКГ, обнаружены признаки уплотнения и утолщения створок митрального клапана, недостаточности митрального клапана 2–3-й степени, расширения левого предсердия, гидроперикарда; данных в пользу вегетаций, кардиальных источников эмболии не получено. Учитывая сохраняющиеся выраженные отеки нижних конечностей, признаки нарастающего застоя по малому кругу (усиление одышки в положении лежа, кашель с отделением пенистой мокроты, кровохарканье), несмотря на нормализацию уровня альбумина в крови, расширение левого предсердия, изменения створок митрального клапана при сохранной систолической и диастолической функции левого желудочка, выраженное повышение уровня NT-proBNP (32 746 пг/мл при норме до 130 пг/мл), тропонина Т (23,1 нг/л при норме до 14 нг/л), инфаркты обеих почек, развившиеся в течение 2 нед, наиболее вероятным представлялось наличие у пациентки эндокардита Либмана–Сакса. Признаков инфекционного эндокардита не отмечено (отрицательные результаты трехкратного посева крови на аэробные и анаэробные возбудители).

Таким образом, в ходе комплексного обследования, у пациентки был установлен клинический диагноз: основное заболевание – M32.1 СКВ, высокой степени активности – SELENA–SLEDAI (Safety of Estrogens in Lupus Erythematosus National Assessment – Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index) – 31 балл, острого тяжелого течения, с поражением сердца (эндокардит Либмана–Сакса), гематологическими нарушениями (тяжелая тромбоцитопения, антитела к тромбоцитам +, анемия смешанного генеза средней степени тяжести, лейкопения, лимфопения), поражением кожи (эритематозные высыпания на скулах, фотосенсибилизация, цифровой ангиит, диффузная аллопеция), серозных оболочек (плеврит, асцит, перикардит), почек (протенинурия анэмистически), конституциональными нарушениями (лихорадка, общая слабость, потеря массы тела), вовлечением слизистых оболочек (хейлит), суставов (артралгии/артрит), мышц (миалгии), генерализованной лимфаденопатией, иммунологическими нарушениями (АНФ – 1:2560, анти-дсДНК+++ , нуклеосомы +++ , Rib-P++ , криоглобулины +), с синдромом антифосфолипидных антител (ВА+, IgM aКЛ+ однократно), гипокомплементемией. Осложнения: J18.1 Вне-

больничная левосторонняя нижнедолевая пневмония, стадия разрешения. I50.0 Хроническая сердечная недостаточность IIБ стадии, III–IV функциональный класс (ФК) с исходом во II ФК по NYHA. N28.0 Инфаркты почек. D69.8 Геморрагический синдром. E44.0 Белково-энергетическая недостаточность. E87.4 Водно-электролитные и кислотно-основные нарушения, стадия разрешения. Сопутствующие заболевания: K29.3 Хронический гастрит, вне обострения. N28.1 Киста правой почки (Bosniak II). K76.8 Кисты печени.

Принимая во внимание маммопластику и установку грудных имплантатов в анамнезе, множественное перманентное травмирование кожи, контурную пластику губ с использованием препаратов гиалуроновой кислоты, нельзя исключить вклад адьювант-ассоциированного синдрома в патогенез заболевания.

В связи с высокой активностью СКВ, тяжелой тромбоцитопенией (до $25 \cdot 10^9/\text{л}$) продолжена терапия МП 24 мг/сут. Проводилась инфузия концентрата тромбоцитов №6, пульс-терапия МП 500 мг №3 с временным повышением числа тромбоцитов (до $98 \cdot 10^9/\text{л}$). Учитывая сохранение фебрильной лихорадки, лабораторных признаков активности (повышение СОЭ до 2–3 норм и уровня СРБ до 5–6 норм), гематологических нарушений (анемия, тромбоцитопения), отвечающих на пульс-терапию ГК, прогрессирующее поражение сердца, принято решение об усилении иммуносупрессивной терапии после разрешения инфекции.

Для оценки наличия противопоказаний к иммуносупрессивной терапии выполнено дополнительное обследование: микробиологическое исследование крови, T-SPOT.TB, анализ крови на маннан, галактоманнан дали отрицательные результаты, выраженного повышения уровня прокальцитонина не выявлено. Учитывая подострое течение эндокардита, развитие осложнений (инфаркты почек, умеренная недостаточность митрального клапана, сердечная недостаточность), наличие маркеров неблагоприятного прогноза (крайне выраженное повышение концентрации NT-proBNP), высокий риск быстрого прогрессирования эндокардита и поражения митрального клапана, сердечной недостаточности, наиболее вероятный неинфекционный характер эндокардита, препаратом выбора являлся циклофосфамид (ЦФ). Проведена инфузия 500 мг ЦФ с хорошей переносимостью.

В связи с выраженными метаболическими нарушениями, достижением удовлетворительного гематологического ответа было решено временно воздержаться от повышения дозы ГК. С учетом сохраняющихся признаков гипокоагуляции (по данным тромбоэластографии), снижения уровня D-димера в динамике, сохранения минимальных признаков геморрагического синдрома также было решено отказаться от терапии антикоагулянтами (низкомолекулярные гепарины).

После выписки амбулаторно продолжено введение ЦФ по 750 мг 1 раз в 3 нед №5, кумулятивная доза – 4250 мг, доза МП per os снижена до 10 мг/сут к началу августа 2023 г., продолжен прием ГКХ 200 мг/сут. На фоне терапии отмечалась выраженная положительная динамика – нормализовалась температура, регрессировала геморрагический и отечно-асцитический синдромы и кожные проявления заболевания, отсутствовали лабораторные признаки системного воспаления (СОЭ и уровень СРБ в норме) и гематологических нарушений (показатели общего анализа крови в пределах референсных значений), нормализовалось содержание D-димера, альбумина и электролитов крови при сохранении иммунологических нарушений в виде повышения уровня анти-дсДНК до 1,5 норм. При контрольной ЭхоКГ наблюдалась

положительная динамика в виде снижения выраженности митральной регургитации до 1-й степени. Повторное определение уровня антифосфолипидных антител через 12 нед не проводилось. В августе 2023 г. в связи с завершением индукционного курса ЦФ в качестве поддерживающей терапии добавлен микофенолата мофетил 500 мг/сут с постепенным повышением дозы до 2 г/сут, переносимость удовлетворительная. От назначения антитромботической терапии решено временно воздержаться до стойкой нормализации уровня тромбоцитов.

Обсуждение. Диагноз НБТЭ трудно установить, поскольку часто у пациентов нет клинических проявлений, пока не возникнут серьезные осложнения, такие как эмболизация или клапанная дисфункция [6, 17]. В представленном клиническом наблюдении эндокардит Либмана—Сакса был заподозрен только после развития осложнений (системные эмболии, недостаточность митрального клапана 2–3-й степени, сердечная недостаточность). Окончательный диагноз может быть поставлен только при морфологическом исследовании [18, 19], однако в связи с трудностями рутинного получения ткани клапана для диагностики НБТЭ следует полагаться на совокупность клинических и эхокардиографических данных, а также на результаты посевов крови.

Решающая роль в установлении диагноза НБТЭ и его осложнений принадлежит визуализирующим исследованиям (ЭхоКГ) [20, 21]. ЧПЭхоКГ имеет более высокую чувствительность и специфичность, чем трансоракальная ЭхоКГ [12, 22]. При ЭхоКГ у пациентов с эндокардитом Либмана—Сакса выявляются признаки вегетаций, утолщения клапана, клапанной регургитации и редко — клапанного стеноза [21, 22]. В представленном клиническом наблюдении при ЭхоКГ не получено убедительных данных, указывающих на вегетации и кардиальные источники эмболии, однако выявлены признаки неравномерного утолщения створок митрального клапана, недостаточности митрального клапана 2–3-й степени, расширения левого предсердия.

Дифференциальную диагностику эндокардита Либмана—Сакса проводят прежде всего с инфекционным эндокардитом, который может быть исключен при несоответствии модифицированным критериям Дюка [23, 24]. Очаги инфекционного эндокардита чаще локализируются на линии смыкания створки, однородны по эхоотражению [25]. Напротив, вегетации при НБТЭ обычно располагаются в базальной части, середине или на конце створок и/или со стороны левого предсердия у митрального клапана либо со сто-

роны аорты у аортального клапана, имеют различный размер и форму и неоднородны по экзогенности [11, 21, 26].

Пациентам с НБТЭ при СКВ проводится лечение иммуносупрессорами и антикоагулянтами [6]. К сожалению, иммуносупрессивная терапия не всегда способна предотвратить прогрессирующее клапанное поражение при эндокардите Либмана—Сакса, в связи с чем иногда требуется хирургическое лечение [27, 28]. Однако сообщается о случаях эффективности иммуносупрессивной терапии [29, 30]. У нашей пациентки наблюдается хороший ответ на терапию ЦФ и высокими дозами ГК в виде снижения выраженности митральной регургитации, в связи с чем показаний для хирургического лечения нет.

Длительный прием антикоагулянтов имеет решающее значение для предотвращения повторной эмболизации при НБТЭ [31]. По данным литературы, прием низкомолекулярных гепаринов снижает частоту тромбоэмболических осложнений, в то время как использование варфарина не рекомендуется в связи с отсутствием его влияния на вероятность повторных тромбоэмболических явлений [6, 31]. Следует отметить, что поражение клапанов сердца (и утолщение, и вегетации), как и тромбоцитопения, могут быть проявлениями АФС, что отражено в классификационных критериях ACR/EULAR 2023 г. [16]. Таким образом, наличие признаков эндокардита у пациентов с СКВ служит показанием для дополнительного обследования на АФС. Однако в представленном нами случае провести четкую грань между проявлениями СКВ и возможным АФС затруднительно. В то же время пациентке показана длительная антитромботическая терапия с целью вторичной профилактики.

Заключение. Представленное клиническое наблюдение демонстрирует сложность диагностики и лечения эндокардита Либмана—Сакса при СКВ. ЭхоКГ позволяет выявлять у больных СКВ признаки бессимптомного НБТЭ. Повышение осведомленности врачей о возможном кардиальном проявлении СКВ может способствовать более тщательному физическому, инструментальному и лабораторному обследованию сердечно-сосудистой системы, а следовательно, и своевременной диагностике НБТЭ и назначению адекватной терапии для предотвращения осложнений в виде повреждения клапанов и системных эмболий. Выбор оптимальной тактики лечения в каждом случае индивидуален. В первую очередь используется иммуносупрессивная и антикоагулянтная терапия, при ее неэффективности возможно хирургическое лечение.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Ibrahim AM, Siddique MS. Libman—Sacks Endocarditis. In: StatPearls. Treasure Island: StatPearls Publishing; 2024 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532864/>
- Libman E. A hitherto undescribed form of valvular and mural endocarditis. *Arch Intern Med.* 1924 Jun 1;33(6):701. doi:10.1001/archinte.1924.0011030
- Zmaili M, Alzubi J, Lo Presti Vega S, et al. Non-bacterial thrombotic endocarditis: A state-of-the-art contemporary review. *Prog Cardiovasc Dis.* 2022 Sep-Oct;74(6):99-110. doi: 10.1016/j.pcad.2022.10.009. Epub 2022 Oct 21.
- Yoo BW, Lee SW, Song JJ, et al. Clinical characteristics and long-term outcomes of Libman—Sacks endocarditis in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2020 Aug;29(9):1115-20. doi: 10.1177/0961203320930097. Epub 2020 Jun 14.
- Zmaili MA, Alzubi JM, Kocyigit D, et al. A Contemporary 20-Year Cleveland Clinic Experience of Nonbacterial Thrombotic Endocarditis: Etiology, Echocardiographic Imaging, Management, and Outcomes. *Am J Med.* 2021 Mar;134(3):361-9. doi: 10.1016/j.amjmed.2020.06.047. Epub 2020 Aug 19.
- Liu J, Frishman WH. Nonbacterial Thrombotic Endocarditis: Pathogenesis, Diagnosis, and Management. *Cardiol Rev.* 2016 Sep-Oct;24(5):244-7. doi: 10.1097/CRD.000000000000106.
- Joshi SB, Richards MJ, Holt DQ, et al. Marantic endocarditis presenting as recurrent arterial embolisation. *Int J Cardiol.* 2009 Feb 6;132(1):14-6. doi: 10.1016/j.ijcard.2007.07.106. Epub 2007 Nov 8.
- Bathina JD, Daher IN, Plana JC, et al. Acute myocardial infarction associated with nonbacterial thrombotic endocarditis. *Tex Heart Inst J.* 2010;37(2):208-12.
- Roldan CA, Sibbitt WL, Greene ER, et al.

- Libman–Sacks endocarditis and associated cerebrovascular disease: The role of medical therapy. *PLoS One*. 2021 Feb 16;16(2):e0247052. doi: 10.1371/journal.pone.0247052. eCollection 2021.
10. Ong ML, Veerapen K, Chambers JB, et al. Cardiac abnormalities in systemic lupus erythematosus: prevalence and relationship to disease activity. *Int J Cardiol*. 1992 Jan;34(1):69–74. doi: 10.1016/0167-5273(92)90084-g.
11. Moysakakis I, Tektonidou MG, Vassiliou VA, et al. Libman–Sacks Endocarditis in Systemic Lupus Erythematosus: Prevalence, Associations, and Evolution. *Am J Med*. 2007 Jul;120(7):636–42. doi: 10.1016/j.amjmed.2007.01.024.
12. Roldan CA, Qualls CR, Sopko KS, Sibbitt WL. Transthoracic versus transesophageal echocardiography for detection of Libman–Sacks endocarditis: a randomized controlled study. *J Rheumatol*. 2008 Feb; 35(2):224–9. Epub 2007 Dec 15.
13. Zuily S, Regnault V, Selton-Suty C, et al. Increased Risk for Heart Valve Disease Associated With Antiphospholipid Antibodies in Patients With Systemic Lupus Erythematosus: Meta-Analysis of Echocardiographic Studies. *Circulation*. 2011 Jul 12;124(2):215–24. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.028522. Epub 2011 Jun 20.
14. Ruiz D, Oates JC, Kamen DL. Anti-phospholipid antibodies and Heart Valve Disease in Systemic Lupus Erythematosus. *Am J Med Sci*. 2018 Mar;355(3):293–298. doi: 10.1016/j.amjms.2017.07.007. Epub 2017 Jul 20.
15. Farzaneh-Far A, Roman MJ, Lockshin MD, et al. Relationship of antiphospholipid antibodies to cardiovascular manifestations of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2006 Dec;54(12):3918–25. doi: 10.1002/art.22265.
16. Barbaiya M, Zuily S, Naden R, et al. 2023 ACR/EULAR antiphospholipid syndrome classification criteria. *Ann Rheum Dis*. 2023 Jun;82(10):1258–70. doi:10.1136/ard-2023-224609
17. Banerjee S, Ahmed M, Osei-Sarpong J, et al. Libman–Sacks Endocarditis Presenting as Acute Coronary Syndrome, Acute Heart Failure and Multiple Embolic Strokes. *Cureus*. 2023 May 10;15(5):e38849. doi: 10.7759/cureus.38849. eCollection 2023 May.
18. Macdonald RA, Robbins SI. The significance of nonbacterial thrombotic endocarditis: an autopsy and clinical study of 78 cases. *Ann Intern Med*. 1957 Feb;46(2):255–73. doi: 10.7326/0003-4819-46-2-255.
19. Llenas-García J, Guerra-Vales JM, Montes-Moreno S, et al. Nonbacterial thrombotic endocarditis: clinicopathologic study of a necropsy series. *Rev Esp Cardiol*. 2007 May;60(5):493–500. doi:10.1016/S0300-8932(07)75066-2.
20. Plastiras SC, Pamboucas CA, Tektonidou M, Tomanidis ST. Real-time three-dimensional echocardiography in evaluating Libman–Sacks vegetations. *Eur J Echocardiogr*. 2010 Mar;11(2):184–5. doi: 10.1093/ejehocardiogr/jeq172. Epub 2009 Nov 28.
21. Roldan CA, Shively BK, Crawford MH. An Echocardiographic Study of Valvular Heart Disease Associated with Systemic Lupus Erythematosus. *N Engl J Med*. 1996 Nov 7;335(19):1424–30. doi: 10.1056/NEJM199611073351903.
22. Roldan CA. Diagnostic value of transesophageal echocardiography in Libman–Sacks endocarditis. *Minerva Cardioangiol*. 2009 Aug;57(4):467–81.
23. Демин АА, Кобалава ЖД, Скопин ИИ и др. Инфекционный эндокардит и инфекция внутрисердечных устройств. Клинические рекомендации 2021. Российский кардиологический журнал. 2022;27(10):5233. [Demin AA, Kobalava ZhD, Skopin II, et al. Infectious endocarditis and infection of intracardiac devices in adults. Clinical guidelines 2021. *Rossiiskii kardiologicheskii zhurnal*. 2022;27(10):5233. (In Russ.).]
24. Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis. *Kardiol Pol*. 2016 Jan;69(1):69. doi:10.1016/j.rec.2015.12.002.
25. Roldan CA. Valvular disease associated with systemic illness. *Cardiol Clin*. 1998 Aug;16(3):531–50. doi: 10.1016/s0733-8651(05)70030-8.
26. Menard GE. Establishing the diagnosis of Libman–Sacks endocarditis in systemic lupus erythematosus. *J Gen Intern Med*. 2008 Jun;23(6):883–6. doi: 10.1007/s11606-008-0627-8. Epub 2008 Apr 18.
27. Bouma W, Klinkenberg TJ, van der Horst IC, et al. Mitral valve surgery for mitral regurgitation caused by Libman–Sacks endocarditis: a report of four cases and a systematic review of the literature. *J Cardiothorac Surg*. 2010 Mar 23;5(1):13. doi: 10.1186/1749-8090-5-13.
28. Chalvon NB, Costedoat-Chalumeau N, Pennaforte JL, et al. Severe Libman–Sacks endocarditis complicating antiphospholipid syndrome: a retrospective analysis of 23 operated cases. *Rheumatology (Oxford)*. 2023 Feb 1;62(2):707–15. doi: 10.1093/rheumatology/keac315.
29. Tran HY, Duong CL, Nguyen TH, Nguyen TV. Libman–Sacks endocarditis: regression after immunosuppressive and antiplatelet therapy in a patient with newly diagnosed systemic lupus erythematosus and positive antiphospholipid antibodies. *BMJ Case Rep*. 2023 Sep 11;16(9):e255726. doi: 10.1136/bcr-2023-255726.
30. Ishizu K, Isotani A, Yamaji K, Ando K. Immunosuppressive therapy to reduce mitral regurgitation in Libman–Sacks endocarditis: a case report. *Eur Heart J Case Rep*. 2019 Sep 1;3(3):ytz133. doi: 10.1093/ehjcr/ytz133.
31. Salem DN, Stein PD, Al-Ahmad A, et al. Antithrombotic Therapy in Valvular Heart Disease – Native and Prosthetic. *Chest*. 2004 Sep;126(3):457–82. doi: 10.1378/chest.126.3_suppl.457S.

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
28.12.2023/01.02.2024/07.02.2024

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.

Пугач В.А. <https://orcid.org/0009-0004-0430-2177>
Буланов Н.М. <https://orcid.org/0000-0002-3989-2590>
Шевцова Т.П. <https://orcid.org/0000-0002-8444-544X>

Кургинян К.В. <https://orcid.org/0009-0006-6038-7384>
Новиков П.И. <https://orcid.org/0000-0003-0148-5655>
Моисеев С.В. <https://orcid.org/0000-0002-7232-4640>

Первый клинический опыт применения селективной плазмосорбции ДНК с использованием сорбционной колонки «НуклеоКор®» при лечении системной красной волчанки

Асеева Е.А.¹, Покровский Н.С.^{2,3}, Соловьев С.К.¹, Николаева Е.В.¹,
Никишина Н.Ю.¹, Абдуллин Е.Т.^{3,4}, Решетняк Т.М.^{1,5}, Зоткин Е.Г.¹, Ли́ла А.М.^{1,5}

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

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Е.И. Чазова» Минздрава России, Москва; ³ООО НПФ «ПОКАРД», Москва; ⁴ФГОУ ВПО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», Москва; ⁵кафедра ревматологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва

¹Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; ²Россия, 121552, Москва, ул. Академика Чазова, 15А;

³Россия, 121552, Москва, ул. Кулакова, 20, стр. 1; ⁴Россия, 119991, Москва, Ломоносовский просп., 27;

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

Системная красная волчанка (СКВ) — системное аутоиммунное заболевание неизвестной этиологии, для которого характерна гиперпродукция аутоантител к различным компонентам ядра собственных клеток с развитием иммуновоспалительного повреждения тканей. В последние годы накапливается все больше данных об участии нейтрофилов в развитии клинических симптомов СКВ, и значимую роль в этом процессе играют ДНК-содержащие структуры и нейтрофильные внеклеточные ловушки (НВЛ). Эффективная нейтрализация НВЛ при СКВ может быть достигнута с помощью удаления из кровотока ассоциированных с НВЛ циркулирующих белков и молекул при проведении селективной плазмосорбции ДНК с использованием сорбционной колонки «НуклеоКор®».

В статье представлено описание пациентки, которой проведено три сеанса плазмосорбции для купирования активности СКВ. На фоне терапии достигнута значительная положительная динамика: индекс SLEDAI-2К снизился с 32 до 12 баллов, нормализовалось число лейкоцитов крови, улучшилась почечная функция и уменьшилась иммунологическая активность заболевания.

Ключевые слова: системная красная волчанка; нейтрофильные внеклеточные ловушки; внеклеточная ДНК; селективная плазмосорбция; иммуносорбция; сорбционная колонка «НуклеоКор®».

Контакты: Елена Александровна Асеева; eaasseeva@mail.ru

Для ссылки: Асеева ЕА, Покровский НС, Соловьев СК, Николаева ЕВ, Никишина НЮ, Абдуллин ЕТ, Решетняк ТМ, Зоткин ЕГ, Ли́ла АМ. Первый клинический опыт применения селективной плазмосорбции ДНК с использованием сорбционной колонки «НуклеоКор®» при лечении системной красной волчанки. Современная ревматология. 2024;18(2):75–80. DOI: 10.14412/1996-7012-2024-2-75-80

The first clinical experience with selective DNA plasmadsorption using the NucleoCapture Device in the treatment of systemic lupus erythematosus

*Aseeva E.A.¹, Pokrovsky N.S.^{2,3}, Soloviev S.K.¹, Nikolaeva E.V.¹, Nikishina N.Yu.¹,
Abdullin E.T.^{3,4}, Reshetnyak T.M.^{1,5}, Zotkin E.G.¹, Lila A.M.^{1,5}*

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow; ²National Medical Research Centre of Cardiology named after Academician E.I. Chazov, Ministry of Health of Russia, Moscow; ³“POKARD” Research and Production Company LLC, Moscow; ⁴Lomonosov Moscow State University, Moscow; ⁵Department of Rheumatology Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Moscow

¹34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia; ²15A, Academician Chazov Street, Moscow 121552, Russia;

³20, Kulakov Street, Build. 1, Moscow 121552, Russia; ⁴27, Lomonosovsky Prospect, Moscow 119991, Russia;

⁵2/1, Barrikadnaya Street, Build. 1, Moscow 125993, Russia

Systemic lupus erythematosus (SLE) is a systemic autoimmune disease of unknown etiology characterized by the overproduction of autoantibodies against various components of the nucleus of the patient's own cells with the development of immunoinflammatory tissue damage. In recent years, more and more data have accumulated on the involvement of neutrophils in the development of the clinical symptoms of SLE, and DNA-containing structures and neutrophil extracellular traps (NETs) playing an important role in this process. Effective neutralization of NETs in SLE can be

achieved by removing circulating proteins and molecules associated with NETs from the bloodstream by selective plasma sorption of DNA using the NucleoCapture Device.

This article describes the case of a patient who underwent three plasma sorption sessions aiming to suppress the activity of SLE. During the therapy, significant positive dynamics were achieved: the SLEDAI-2K index decreased from 32 to 12 points, the number of leukocytes in the blood normalized, renal function improved, and the immunological activity of the disease decreased.

Keywords: systemic lupus erythematosus; neutrophil extracellular traps; extracellular DNA; selective plasmatorption; immunosorption; NucleoCapture Device.

Contact: Elena Aleksandrovna Aseeva; eaasseeva@mail.ru

For reference: Aseeva EA, Pokrovsky NS, Solovyov SK, Nikolaeva EV, Nikishina NYu, Abdullin ET, Reshetnyak TM, Zotkin EG, Lila AM. The first clinical experience with selective DNA plasmatorption using the NucleoCapture Device in the treatment of systemic lupus erythematosus. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2024;18(2):75–80. DOI: 10.14412/1996-7012-2024-2-75-80

Системная красная волчанка (СКВ) — мультифакторное полигенное аутоиммунное ревматическое заболевание. СКВ фактически является прототипом системной аутоиммунной патологии человека и характеризуется гиперпродукцией антинуклеарных антител (АНА), участвующих в аутоиммунном повреждении тканей [1]. Центральным механизмом иммунопатогенеза СКВ связан с нарушением иммунологической толерантности к ядерным аутоантигенам, вызванным патологической активацией врожденного и приобретенного иммунитета (поляризация иммунного ответа по Th17-типу, дефекты Т-регуляторных лимфоцитов, гиперактивация аутореактивных В-клеток и плазматических клеток). Особое значение придается нарушению регуляции синтеза интерферона (ИФН) типа I (ИФН α и ИФН β) [2–6]. Дальнейшее изучение патогенеза СКВ позволило получить данные о фундаментальной роли нейтрофилов в ее иммунопатогенезе, о чем, в частности, свидетельствуют повышенная экспрессия нейтрофил-специфических генов при волчаночном нефрите, нарушение клиренса и апоптоза нейтрофилов [7, 8].

В то же время нарастание в крови пациентов с СКВ количества «гранулоцитов низкой плотности» приводит к образованию так называемых сетевых (web-like) структур, получившие название «нейтрофильные внеклеточные ловушки» — НВЛ (neutrophil extracellular traps, NETs) [9]. Основными компонентами НВЛ являются ДНК и гистоны, помимо этого, в их состав входят более 300 белков, аутоантигены и иммуностимулирующие молекулы [10]. Важное значение имеет также то, что в процессе формирования НВЛ окисление нуклеиновых кислот индуцирует синтез ИФН типа I, связанного с активацией сигнального пути cGAS-STING (GMP–AMP synthase — stimulator of interferon genes) [11, 12]. Образование НВЛ в тканях приводит к активации В-клеток и плазматических дендритных клеток при участии Toll-подобных рецепторов и других молекул, присутствующих в НВЛ [13–16].

Разработка препаратов, специфически блокирующих функцию нейтрофилов, затруднена из-за риска генерализованной иммуносупрессии, увеличивающей чувствительность к инфекционным осложнениям [2]. Тем не менее, по экспериментальным данным, в подавлении избыточного образования НВЛ при СКВ могут участвовать ингибиторы кальциневрина, ингибиторы ДНКазы, глюкокортикоиды, колхицин, а также генно-инженерные биологические препараты (ГИБП), блокирующие активность провоспалительных цитокинов, активацию В-клеток, ИФН α , а также ингибиторы Янускиназ [17–21].

Еще одним способом эффективной нейтрализации НВЛ при СКВ может быть прямое удаление из кровотока белков и молекул, ассоциированных с НВЛ. Сорбционная колонка «НуклеоКор®»¹ предназначена для удаления внеклеточной ДНК и НВЛ в экстракорпоральных процедурах селективной плазматорсии. На сегодняшний день отсутствует специфическая лекарственная терапия, направленная на уменьшение концентрации НВЛ, поэтому данная технология является уникальной возможностью исследования ДНК-содержащих структур и их роли в этиологии и патогенезе различных заболеваний. Это принципиально новый подход к лечению путем воздействия на концентрацию НВЛ в организме пациента.

Активный ингредиент колонки — инертная матрица, на которую иммобилизован рекомбинантный белок гистон H1.3, специфически связывающий внеклеточную ДНК (вкДНК). Показаны эффективность и безопасность колонки у пациентов с сепсисом [22]. В 2021 г. на форуме анестезиологов и реаниматологов России были представлены данные о безопасности и эффективности экстракорпоральных процедур селективной плазматорсии вкДНК для предотвращения развития острой почечной недостаточности у пациентов с сепсисом или септическим шоком. Предварительные результаты свидетельствуют о том, что вкДНК удаляется из плазмы крови пациента при перфузии через колонку «НуклеоКор®» более чем на 95% (исходная концентрация — от 244 до 700 нг/мл). После проведения трех процедур (объем плазмы, обработанной в одной процедуре, составлял от трех до четырех объемов циркулирующей плазмы) отмечались существенное улучшение биохимических показателей крови, снижение уровня маркеров воспаления, увеличение диуреза, уменьшение тяжести состояния по шкале динамической оценки органной недостаточности — SOFA (Sequential Organ Failure Assessment) [23]. Колонка «НуклеоКор®» может стать перспективным методом терапии пациентов с СКВ, поскольку в патогенезе заболевания и обострения значимую роль играют ДНК-содержащие структуры и НВЛ.

В ноябре 2023 г. в ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» (НИИР им. В.А. Насоновой) стартовало пилотное клиническое исследование эффективности и безопасности терапевтического афереза с использованием сорбционных колонок «НуклеоКор®» у пациентов с СКВ средней и высокой степени активности без поражения жизненно важных органов на фоне стандартной терапии. Это клиническое исследование вы-

¹ООО НПФ «ПОКАРД», Россия.

полняется в соответствии с разрешением на проведение клинических испытаний медицинского изделия № 514/2020, выданным Росздравнадзором 16.07.2020, и одобрено локальным этическим комитетом НИИР им. В.А. Насоновой (протокол №20 от 12.10.2023).

Приводим описание пациентки, находящейся на стандартной терапии по поводу обострения СКВ, которой успешно проведены три процедуры плазмасорбции с использованием колонки «НуклеоКор®».

Клиническое наблюдение

Пациентка К., 56 лет, образование высшее, работает. Больна с июня 2003 г., когда после перенесенного стресса развились полиартрит с вовлечением лучезапястных, коленных суставов, мелких суставов кистей, лихорадка до 38–39 °С, олигурия, появились отеки нижних конечностей, лица. В течение нескольких недель присоединились высыпания на лице в форме «бабочки», отпала выпадение волос.

Обратилась в НИИР им. В.А. Насоновой. Выявлены высокопозитивный уровень антинуклеарного фактора (АНФ) – 1/1280, антитела к двуспиральной ДНК (анти-дсДНК) >200 Ед/мл, снижение концентрации С3- и С4-компонентов комплемента, протеинурия 3 г/сут. В моче белок – 2,5 г/л, эритроциты – 25 в поле зрения (п. з.), лейкоциты – 12 в п. з., цилиндры – 3 в п. з., скорость клубочковой фильтрации (СКФ) – 68 мл/мин. Установлен диагноз СКВ остроого течения с поражением почек (волчаночный нефрит), суставов (полиартрит), кожи (высыпания), иммунологические нарушения, АНФ+.

При госпитализации в НИИР им. В.А. Насоновой в связи с угрожающим жизни течением заболевания проведена интенсивная терапия, включавшая три процедуры плазмафереза, пульс-терапию 6-метилпреднизолоном (6-МП) и циклофосфаном (ЦФ) с быстрым достижением низкой активности заболевания. В дальнейшем пациентка получала 6-МП 40 мг/сут со снижением дозы, ежемесячно проводились одна процедура плазмафереза, инфузии ЦФ и 6-МП по 1 г. Доза 6-МП уменьшена до 8 мг/сут.

Второе обострение с февраля 2007 г.: высыпания на передней поверхности бедер (мелкоточечные без зуда), полиартрит, отечность лица, нижних конечностей. Госпитализирована в НИИР им. В.А. Насоновой, 16.04.2007 г. проведена нефробиопсия, диагностирован диффузный мезанглопролиферативный гломерулонефрит, IV класса. Доза 6-МП – 8 мг/сут, добавлен гидроксихлорохин (ГКХ) 200 мг/сут, мофетил микофенолат (ММФ) 1000 мг/сут. Проведена терапия ритуксимабом (РТМ) с хорошей переносимостью, суммарная доза – 2000 мг.

В сентябре 2008 г. при очередной госпитализации в НИИР им. В.А. Насоновой выполнена повторная биопсия почки, выявлен очаговый мезанглопролиферативный гломерулонефрит III класса. Обнаружены анти-дсДНК 13,7 МЕ/мл, АНФ 1/320, антитела к цитоплазматическим антигенам RoSSA (анти-RoSSA) >200 Ед/мл и LaSSB (анти-LaSSB) >148 Ед/мл, в моче белок 0,06 г/л, мочевой осадок без патологий.

С 2008 по 2017 г. сохранялась медикаментозная ремиссия заболевания, продолжала принимать 6-МП по 8–6 мг/сут, ГКХ 200 мг/сут, ММФ 500 мг/сут. В 2017 г. после отмены ММФ появилась боль в суставах. В ноябре 2019 г. – выпадение волос, полиартрит, периодически повышение температуры до субфебрильных цифр, бессонница, сухость во рту, одышка, в моче белок 0,5 г/л. Выявлены лейкопения до 2,99 • 10⁹/л, АНФ – 1/1280, анти-дсДНК – 185,8 МЕ/мл, снижение содержания фракций комплемента. Доза 6-МП увеличена до 12 мг/сут, по-

лучала также ММФ 1500 мг/сут, ГКХ 200 мг/сут, РТМ 1000 мг с положительным эффектом и купированием клинических проявлений заболевания.

В течение 4 лет самочувствие удовлетворительное, снижала дозу 6-МП, в марте 2020 г. отменены ММФ и ГКХ. В марте 2021 г. на фоне обострения полиартрита и приема 6-МП 8 мг/сут проведена инфузия РТМ 1000 мг дважды. В дальнейшем чувствовала себя удовлетворительно, принимала 6-МП по 2 мг/сут. В августе 2023 г. полностью отменен 6-МП (постепенное снижение по 1/4 таблетки самостоятельно). С 04.11.2023 – повышение артериального давления (АД) до 160/90 мм рт. ст., начала прием лозартана 50 мг/сут, увеличила дозу 6-МП до 16 мг/сут. 13.11.2023 отметила появление небольших высыпаний на лице. 17.11.2023 г. остро возникли болезненные ощущения, локальный отек голеней, повышение температуры тела до 37,5 °С, геморрагические высыпания на нижней трети обеих голеней.

Госпитализирована в Городскую клиническую больницу № 24. Проведена ультразвуковая доплерография сосудов: данных, указывающих на тромбоз глубоких и поверхностных вен нижних конечностей, не получено. Выписана с рекомендацией госпитализации в ревматологический стационар. При обследовании: Hb – 118 г/л, тр. – 218 • 10⁹/л, л. – 4,46 • 10⁹/л, общий белок – 59 г/л; в анализах мочи белок – 1 г/л, эритроцитурия – 250 в п. з. За последние 3 мес отмечено снижение массы тела на 3 кг.

Госпитализирована в клинику НИИР им. В.А. Насоновой с обострением СКВ. При осмотре: рост – 164 см, масса тела – 56 кг, индекс массы тела – 20,82 кг/м², температура тела – 37,9 °С. Мелкоточечные геморрагические высыпания на нижних конечностях, мелкопятнистые светло-красные высыпания на коже лица и спины, яркий ладонный капиллярит, выраженный отек правой голени, стопы, пастозность левой голени, лимфаденопатия подмышечная, надключичная и подключичная, артрит мелких суставов кистей. АД – 160/100 мм рт. ст. В общем анализе крови Hb – 116 г/л, тр. – 206 • 10⁹/л, л. – 2,2 • 10⁹/л, СОЭ – 20 мм/ч, мочевины – 6 ммоль/л, креатинин – 80 мкмоль/л; в моче белок – 1 г/л, эритроциты – 25 в п. з., лейкоциты – 12 в п. з., цилиндры – 2 в п. з., суточная протеинурия – 0,6 г. СКФ – 74 мл/мин. D-димер – 993 мкг/л, АНФ Her2 – 1/2560, анти-дсДНК – 1016 МЕ/мл, С3 – 0,3 г/л, С4 – 0,03 г/л, анти-RoSSA – 100 Ед/мл, анти-LaSSB – 36,2 Ед/мл, антитела к Sm-антигену (анти-Sm) – 57,4 Ед/мл, антицентромерные антитела (АНЦА) – 25,4 Ед/мл, антитела к С1q – 17 МЕ/мл.

Диагноз: M32.1. СКВ высокой активности, обострение; SLEDAI-2K (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index-2K) – 32, индекс повреждения (ИП) SLICC/ACR (Systemic Lupus International Collaborating Clinics / American College of Rheumatology) – 1; конституциональные нарушения (лихорадка, похудение, выпадение волос, лимфаденопатия), поражение суставов (полиартралгии), поражение почек (гематурия, цилиндрурия, пиурия), васкулит кожи (мелкоточечные геморрагические высыпания), гематологические нарушения (лейкопения), иммунологическая активность (анти-дсДНК, гипоккомплементемия), АНФ+. Синдром Шегрена хронического течения, поражение слюнных желез (ксеростомия II стадии, паренхиматозный сиалоденит), сухой конъюнктивит, гиполакримия 2-й степени, иммунологические нарушения (анти-RoSSA, анти-LaSSB).

Учитывая выраженные иммунологические нарушения (высокую позитивность по АНФ и анти-дсДНК), принято решение о проведении трех сеансов селективной плазмасорбции ДНК с применением колонки «НуклеоКор®» на фоне терапии 6-МП в дозе 16 мг/сут с интервалом в один день между процедурами. Процедуры

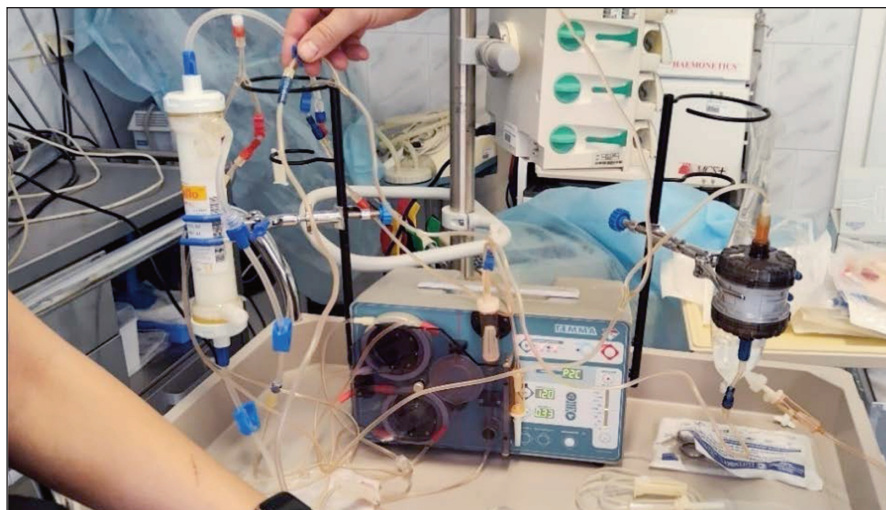


Рис. 1. Аппарат «Гемма ПФ» с плазмосепаратором (слева) и сорбционной колонкой «НуклеоКор®» перед началом процедуры

Fig. 1. “Gemma PF” device with a plasma separator (left) and a NucleoCapture Device before the start of the procedure

селективной плазмосорбции проводились на аппарате «Гемма ПФ» (рис. 1) с использованием плазмосепаратора Plasmaflo OP OP-5W-05W/08254 и сорбционной колонки «НуклеоКор®» (рис. 2). Длительность процедур составила 4 ч 50 мин, 4 ч 30 мин и 4 ч. За время процедур обработано 19 100, 19 661 и 19 515 мл крови, 4600, 4735 и 4700 мл плазмы соответственно. Оценивалась активность заболевания по индексу SLEDAI-2K до лечения и после третьей процедуры, собирали кровь для исследования, в биобанк помещены пробы для изучения ДНК-содержащих структур и маркеров нетоза. Во время и после процедур не зарегистрировано ни одной нежелательной реакции. При оценке общей активности СКВ на следующий день после третьей процедуры плазмосорбции выявлена значительная положительная динамика. Индекс SLEDAI-2K уменьшился с 32 (васкулит, цилиндрурия, гематурия, протеинурия, высыпания, низкий уровень комплемента, повышение содержания анти-дсДНК, лихорадка, лейкопения) до 12 баллов (гематурия, пиурия, низкий уровень комплемента, повышение содержания анти-дсДНК). В общем анализе крови Hb – 104 г/л, $tr.$ – $198 \cdot 10^9$ /л, $л.$ – $3,8 \cdot 10^9$ /л, СОЭ – 8 мм/ч, мочевины – 5 ммоль/л, креатинин – 96 мкмоль/л; в моче белок – 0,25 г/л, эритроциты – 17 в п. з., лейкоциты – 10 в п. з., цилиндры – 0 в п. з., СКФ – 74 мл/мин. D-димер – 211 мкг/л, АНФ Her2 – 1/2560, анти-дсДНК – 779 МЕ/мл, С3 – 0,33 г/л, С4 – 0,06 г/л, анти-Ro.SSA – 100 Ед/мл, анти-La.SSB – 30,2 Ед/мл, анти-Sm – 40 Ед/мл, АНЦА – 8,6 Ед/мл, антитела к С1q – 12 МЕ/мл. На следующей день после третьей процедуры внутривенно капельно введено 500,0 мг 6-МП на 200,0 мл физиологического раствора, к терапии добавлен ГКХ 200 мг/сут, ММФ 1500 мг/сут, лозартан 100 мг/сут и аписабан 5 мг/сут.



Рис. 2. Сорбционная колонка «НуклеоКор®» после проведения процедуры

Fig. 2. NucleoCapture Device after the procedure

тозу и усилена способность к спонтанному высвобождению НВЛ [30]. Помимо повышенной способности к формированию НВЛ, у пациентов с СКВ отмечается нарушение процессов их деградации и элиминации, которое связано с активностью заболевания и уровнем аутоантител [31, 32]. Неспособность удалять аутоантигены, такие как ДНК, гистоны, белки гранул, присутствующие в НВЛ, ведет к продолжительной стимуляции иммунных клеток, образованию аутореактивных клеток, аутоантител и гиперкоагуляции. Сорбционная колонка «НуклеоКор®» обеспечивает принципиально новый подход к лечению тяжелых заболеваний путем воздействия на кон-

Обсуждение. За последние три десятилетия экстракорпоральная гемокоррекция широко использовалась для лечения пациентов с СКВ, не восприимчивых к традиционной терапии. В отличие от неселективных методов (плазмообмен), применение иммуносорбции позволяет эффективно удалять патогенные антитела и иммунные комплексы без изменения уровня полезных компонентов крови [24, 25]. В последние десятилетия использовались различные иммуносорбенты, содержащие специфические лиганды, такие как декстран-сульфат, фенилаланин, триптофан, протеин А и IgG, которые способны селективно удалять антитела [26, 27]. Однако их применение связано в первую очередь с удалением IgG и воздействием на гуморальный компонент развития аутоиммунных заболеваний. Разработка новых сорбентов, селективно элиминирующих потенциальные факторы патогенеза аутоиммунных заболеваний, может быть перспективным методом лечения ревматических заболеваний, особенно в комбинации с медикаментозной терапией.

Несколько недавно проведенных исследований были сосредоточены на оптимизации поддерживающего матрикса и разработке новых специфических лигандов для дальнейшего снижения затрат на лечение и повышения терапевтической эффективности и безопасности. Было установлено, что при СКВ возникает ряд структурных и функциональных нарушений нейтрофилов [28]. Для СКВ характерно увеличение субпопуляции нейтрофилов низкой плотности (low-density neutrophils, LDNs). Это незрелая патологическая группа нейтрофилов по сравнению с нейтрофилами нормальной плотности (high-density neutrophils, HDNs) более склонна к синтезу провоспалительных цитокинов, в первую очередь ИФН типа I и фактора некроза опухоли α [29]. Кроме того, в отличие от HDNs, у LDNs снижена способность к фагоцитозу и усилена способность к спонтанному высвобождению НВЛ [30]. Помимо повышенной способности к формированию НВЛ, у пациентов с СКВ отмечается нарушение процессов их деградации и элиминации, которое связано с активностью заболевания и уровнем аутоантител [31, 32]. Неспособность удалять аутоантигены, такие как ДНК, гистоны, белки гранул, присутствующие в НВЛ, ведет к продолжительной стимуляции иммунных клеток, образованию аутореактивных клеток, аутоантител и гиперкоагуляции. Сорбционная колонка «НуклеоКор®» обеспечивает принципиально новый подход к лечению тяжелых заболеваний путем воздействия на кон-

центрацию НВЛ в организме пациента. В отличие от любых потенциальных фармакологических препаратов, способных воздействовать на концентрацию НВЛ, сорбционная колонка позволяет удалять НВЛ из кровотока, не оказывая влияния на содержание нейтрофилов и не ослабляя их защитные функции. Доклинические исследования колонок «НуклеоКор®» подтвердили, что с их помощью из кровотока удаляются не только НВЛ, но и циркулирующие геномная и митохондриальная ДНК, которые относятся к аутоантигенам, участвующим в развитии аутоиммунных реакций.

В настоящей работе для снижения активности СКВ использована колонка «НуклеоКор®». Результатом лечения стало не только значительное улучшение общего состояния пациентки (уже после первой процедуры нормализовался сон и АД, уменьшилась усталость/утомляемость), но и снижение общей активности заболевания с уменьшением индекса SLEDAI-2K с 32 до 12 баллов после третьей процедуры селективной плазмасорбции ДНК. Отмечены нормализация уровня лейкоцитов в периферической крови, уменьшение протеинурии, содержания эритроцитов в моче. Интересным

наблюдением было изменение иммунологических показателей: снизился уровень большинства аутоантител (анти-дсДНК, анти-Sm, АНЦА, антител к С1q, анти-LaSSB) и наметилась тенденция к повышению уровня С4-фракции комплемента. Неизменной оставалась концентрация анти-RoSSA и С3-фракции комплемента. Этот феномен, безусловно, требует дальнейшего изучения. Нежелательных реакций при проведении процедур селективной плазмасорбции не зарегистрировано.

Заключение. Таким образом, результаты первого в Российской Федерации использования колонок «НуклеоКор®» в терапии высокоактивной СКВ можно считать успешными. Дальнейший мониторинг позволит установить длительность как клинического, так и лабораторного эффекта. Безусловно, перспективными направлениями будущих исследований являются изучение вклада ДНК-содержащих структур и НВЛ в развитие СКВ, а также разработка протоколов применения селективной плазмасорбции ДНК и схем синхронной терапии с различными ГИБП (РТМ, белимумабом и анифролумабом), уже одобренными для лечения СКВ.

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

1. Kaul A, Gordon C, Crow MK, et al. Systemic lupus erythematosus. *Nat Rev Dis Primers*. 2016 Jun 16;2:16039. doi:10.1038/nrdp.2016.39.
2. 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 immuno-inflammatory rheumatic diseases. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2023;61(5):513-530. (In Russ.)].
3. Tsokos GC. Autoimmunity and organ damage in systemic lupus erythematosus. *Nat Immunol*. 2020 Jun;21(6):605-614. doi: 10.1038/s41590-020-0677-6. Epub 2020 May 4.
4. Crow MK. Pathogenesis of systemic lupus erythematosus: Risks, mechanisms and therapeutic targets. *Ann Rheum Dis*. 2023 Aug; 82(8):999-1014. doi: 10.1136/ard-2022-223741. Epub 2023 Feb 15.
5. Насонов ЕЛ, Авдеева АС. Иммуновоспалительные ревматические заболевания, связанные с интерфероном типа I: новые данные. *Научно-практическая ревматология*. 2019;57(4):452-461. [Nasonov EL, Avdeeva AS. Immuno-inflammatory rheumatic diseases associated with interferon type I: new data. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2019;57(4):452-461. (In Russ.)].
6. Psarras A, Wittmann M, Vital EM. Emerging concepts of type I interferons in SLE pathogenesis and therapy. *Nat Rev Rheumatol*. 2022 Oct;18(10):575-590. doi: 10.1038/s41584-022-00826-z. Epub 2022 Sep 12.
7. Ma S, Jiang W, Zhang X, Liu W. Insights into the pathogenic role of neutrophils in systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol*. 2023 Mar 1;35(2):82-88. doi: 10.1097/BOR.0000000000000912. Epub 2022 Oct 14.
8. Bancheau R, Hong S, Cantarel B, et al. Personalized immunomonitoring uncovers molecular networks that stratify lupus patients. *Cell*. 2016 Apr 21;165(3):551-65. doi: 10.1016/j.cell.2016.03.008. Epub 2016 Mar 31.
9. Gestermann N, Di Domizio J, Lande R, et al. Netting neutrophils activate autoreactive B cells in lupus. *J Immunol*. 2018 May 15; 200(10):3364-3371. doi: 10.4049/jimmunol.1700778. Epub 2018 Apr 9.
10. Petretto A, Bruschi M, Pratesi F, et al. Neutrophil extracellular traps (NET) induced by different stimuli: A comparative proteomic analysis. *PLoS One*. 2019 Jul 8;14(7):e0218946. doi: 10.1371/journal.pone.0218946. eCollection 2019.
11. Apel F, Andreeva L, Knackstedt LS, et al. The cytosolic DNA sensor cGAS recognizes neutrophil extracellular traps. *Sci Signal*. 2021 Mar 9;14(673):eaax7942. doi: 10.1126/scisignal.aax7942.
12. Tumurkhuu G, Chen S, Montano EN, et al. Oxidative DNA damage accelerates skin inflammation in pristane-induced lupus model. *Front Immunol*. 2020 Sep 24;11:554725. doi: 10.3389/fimmu.2020.554725. eCollection 2020.
13. Gehrke N, Mertens C, Zillinger T, et al. Oxidative damage of DNA confers resistance to cytosolic nuclease TREX1 degradation and potentiates STING-dependent immune sensing. *Immunity*. 2013 Sep 19;39(3):482-95. doi: 10.1016/j.immuni.2013.08.004. Epub 2013 Aug 29.
14. Chauhan SK, Rai R, Singh VV, et al. Differential clearance mechanisms, neutrophil extracellular trap degradation and phagocytosis, are operative in systemic lupus erythematosus patients with distinct autoantibody specificities. *Immunol Lett*. 2015 Dec;168(2): 254-9. doi: 10.1016/j.imlet.2015.09.016. Epub 2015 Oct 3.
15. 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. eCollection 2014.
16. Lachmann PJ. The treatment of systemic lupus erythematosus (SLE) in NZB/W F1 hybrid mice; studies with recombinant murine DNase and with dexamethasone. *Clin Exp Immunol*. 1996 Nov;106(2):243-52. doi: 10.1046/j.1365-2249.1996.d01-839.x.
17. Macanovic M, Sinicropi D, Shak S, et al. Recombinant human Dnase I (rhDNase) in patients with lupus nephritis. *Lupus*. 1999;8(1): 68-76. doi: 10.1191/096120399678847380.
18. Ngo ATP, Gollomp K. Building a better NET: Neutrophil extracellular trap targeted therapeutics in the treatment of infectious and inflammatory disorders. *Res Pract Thromb Haemost*. 2022;6:e12808. doi: 10.1002/rth2.12808
19. Huang J, Hong W, Wan M, Zheng L. Molecular mechanisms and therapeutic target of NETosis in diseases. *MedComm (2020)*. 2022 Aug 19;3(3):e162. doi: 10.1002/mco2.162. eCollection 2022 Sep.
20. Baker KF, Isaacs JD. Novel therapies for immune-mediated inflammatory diseases: What can we learn from their use in rheumatoid arthritis, spondyloarthritis, systemic lupus erythematosus, psoriasis, Crohn's disease and ulcerative colitis? *Ann Rheum Dis*. 2018 Feb; 77(2):175-187. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211555. Epub 2017 Aug 1.
21. Насонов ЕЛ. Фармакотерапия ревматоидного артрита: новая стратегия, новые

- мишени. Научно-практическая ревматология. 2017;55(4):409-419.
- [Nasonov EL. Pharmacotherapy of rheumatoid arthritis: new strategy, new targets. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2017;55(4):409-419. (In Russ.)].
22. Aswani A, Abramovsky S, Afanasieva M, et al. Safety and Performance of the Nucleo-Capture Column for Selective cfDNA/NETs Apheresis in Patients with Sepsis (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04749238). *Abstract Booklet*. ISFA – E-ISFA; 2023. P. 67.
23. Абрамовский СВ, Иванова ГГ, Булдаков МЮ. Селективное удаление внеклеточной ДНК у больных с риском развития острого почечного повреждения. Клиническое исследование. XIX Съезд Федерации анестезиологов и реаниматологов России (ФАРР-2021). Сборник тезисов – электронное издание. Санкт-Петербург: Человек и его здоровье; 2021. С. 6-7. [Abramovskii SV, Ivanova GG, Buldakov MYu. Selective extracellular DNA removal in patients at risk of acute renal injury. A clinical trial. XIX S"ezd Federatsii anesteziologov i reanimatologov Rossii (FARR-2021). *Sbornik tezisov – elektronnoe izdanie* [XIX Congress of the Federation of Anesthesiologists and Intensive Care Specialists of Russia (FARR-2021). Collection of abstracts – electronic edition]. Sankt-Petersburg: Chelovek i ego zdorov'e; 2021. P. 6-7].
24. Wang Y, Xiao S, Xia Y, Wang H. The Therapeutic Strategies for SLE by Targeting Anti-dsDNA Antibodies. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2022 Oct;63(2):152-165. doi: 10.1007/s12016-021-08898-7. Epub 2021 Sep 20.
25. Terman DS, Buffaloe G, Mattioli C, et al. Extracorporeal immunoadsorption: initial experience in human systemic lupus erythematosus. *Lancet*. 1979 Oct 20;2(8147):824-7. doi: 10.1016/s0140-6736(79)92177-9.
26. Kronbichler A, Brezina B, Quintana LF, Jayne DR. Efficacy of plasma exchange and immunoadsorption in systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome: A systematic review. *Autoimmun Rev*. 2016 Jan; 15(1):38-49. doi: 10.1016/j.autrev.2015.08.010. Epub 2015 Aug 28.
27. Stummvoll GH. Immunoadsorption (IAS) for systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2011 Feb;20(2):115-9. doi: 10.1177/0961203310389487.
28. Smith CK, Kaplan MJ. The role of neutrophils in the pathogenesis of systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol*. 2015 Sep;27(5):448-53. doi: 10.1097/BOR.000000000000197
29. Tay SH, Celhar T, Fairhurst AM. LowDensity Neutrophils in Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheumatol*. 2020 Oct; 72(10):1587-95. doi: 10.1002/art.41395. Epub 2020 Aug 26.
30. Rahman S, Sagar D, Hanna RN, et al. Low-density granulocytes activate T cells and demonstrate a non-suppressive role in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2019 Jul;78(7):957-66. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-214620. Epub 2019 Apr 30.
31. Garcia-Romo GS, Caielli S, Vega B, et al. Netting neutrophils are major inducers of type I IFN production in pediatric systemic lupus erythematosus. *Sci Transl Med*. 2011 Mar 9; 3(73):73ra20. doi: 10.1126/scitranslmed.3001201
32. Leffler J, Gullstrand B, Jönsen A, et al. Degradation of neutrophil extracellular traps co-varies with disease activity in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther*. 2013 Aug 14;15(4):R84. doi: 10.1186/ar4264.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

15.01.2024/01.03.2024/05.03.2024

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Исследование проведено при поддержке ООО НПФ «ПОКАРД».

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 study was conducted with the support of “POKARD” Research and Production Company 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.

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

Покровский Н.С. <https://orcid.org/0000-0001-5105-0313>

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

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

Никишина Н.Ю. <https://orcid.org/0000-0002-4160-7218>

Абдуллин Е.Т. <https://orcid.org/0009-0006-8106-8091>

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

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

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

Лекарственная реакция с эозинофилией и системными симптомами (DRESS), вызванная сульфасалазином: описание случая и обзор литературы

Федоров А.С.¹, Савельева Ю.О.¹, Грабовецкая Ю.Ю.¹, Рудюк Л.А.^{1,2},
Кучинская Е.М.³, Костик М.М.⁴

¹ГБУЗ «Областная клиническая больница Калининградской области», Калининград;

²ФГАОУ ВО «Балтийский федеральный университет им. Иммануила Канта», Калининград;

³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург; ⁴ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург

¹Россия, 236016, Калининград, ул. Клиническая, 74; ²Россия, 236041, Калининград, ул. Александра Невского, 14; ³Россия, 197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2;

⁴Россия, 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2

Синдром лекарственной гиперчувствительности (*drug-induced hypersensitivity syndrome, DIHS*), или лекарственная реакция с эозинофилией и системными симптомами (*drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS*), представляет собой редкую потенциально фатальную системную реакцию, характеризующуюся мультиорганным поражением с вовлечением печени, кроветворной системы и кожи, гетерогенными проявлениями с развитием лихорадки, сыпи, лимфаденопатии и эозинофилии с непредсказуемым течением.

Описана 41-летняя пациентка, у которой синдром DRESS возник после приема сульфасалазина, назначенного по поводу нерентгенологического аксиального спондилоартрита. Лечение внутривенными, а затем пероральными глюкокортикоидами было эффективным. Представлен обзор литературы по данной проблеме.

Ключевые слова: синдром лекарственной гиперчувствительности (DIHS); лекарственная реакция с эозинофилией и системными симптомами (DRESS).

Контакты: Александр Станиславович Федоров; fedorowww@list.ru

Для ссылки: Федоров АС, Савельева ЮО, Грабовецкая ЮЮ, Рудюк ЛА, Кучинская ЕМ, Костик ММ. Лекарственная реакция с эозинофилией и системными симптомами (DRESS), вызванная сульфасалазином: описание случая и обзор литературы. Современная ревматология. 2024;18(2):81–87. DOI: 10.14412/1996-7012-2024-2-81-87

Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) caused by sulfasalazine: a case report and literature review

*Fedorov A.S.¹, Savelyeva Yu.O.¹, Grabovetskaya Yu.Yu.¹, Rudyuk L.A.^{1,2},
Kuchinskaya E.M.³, Kostik M.M.⁴*

¹Regional Clinical Hospital of Kaliningrad Region, Kaliningrad; ²Immanuel Kant Baltic Federal University, Kaliningrad;

³V.A. Almazov National Medical Research Center, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg;

⁴Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg

¹74, Klinicheskaya Street, Kaliningrad 236016, Russia; ²14, Alexandra Nevskogo Street, Kaliningrad 236041, Russia;

³2, Akkuratov Street, Saint Petersburg 197341, Russia; ⁴2, Litovskaya Street, Saint Petersburg 194100, Russia

Drug-induced hypersensitivity syndrome (DIHS) or drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) is a rare, potentially fatal systemic reaction characterized by multiorgan damage involving the liver, hematopoietic system and skin, and heterogeneous manifestations of fever, rash, lymphadenopathy and eosinophilia with unpredictable course.

We describe a 41-year-old female patient who developed DRESS syndrome after taking sulfasalazine prescribed for non-radiographic axial spondyloarthritis. Treatment with intravenous and then oral glucocorticoids was effective. A review of the literature on this topic is presented.

Keywords: drug-induced hypersensitivity syndrome (DIHS); drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS).

Contact: Alexander Stanislavovich Fedorov; fedorowww@list.ru

For reference: Fedorov AS, Savelyeva YuO, Grabovetskaya YuYu, Rudyuk LA, Kuchinskaya EM, Kostik MM. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) caused by sulfasalazine: a case report and literature review. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2024;18(2):81–87. DOI: 10.14412/1996-7012-2024-2-81-87

Синдром лекарственной гиперчувствительности (drug-induced hypersensitivity syndrome, DIHS), или лекарственная реакция с эозинофилией и системными симптомами (drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS), представляет собой системное воспалительное состояние, характеризующееся мультиорганным поражением с вовлечением печени, кровеносных органов и кожи, гетерогенными проявлениями с развитием лихорадки, сыпи, лимфаденопатии и эозинофилии с непредсказуемым течением. Синдром DRESS входит в группу тяжелых кожных неблагоприятных реакций (severe cutaneous adverse reactions, SCAR), включающую DRESS, синдром Стивенса—Джонсона (ССД) и токсический эпидермальный некролиз (ТЭН). Это имеющие некоторые общие механизмы патогенеза редкие, но потенциально фатальные, тяжело протекающие синдромы с кожными и системными проявлениями, вызванные реакциями гиперчувствительности замедленного типа (ГЧЗТ, реакции гиперчувствительности IV типа) к ряду лекарственных средств (ЛС) [1].

Этиология и патогенез

Патофизиология синдрома DRESS изучена недостаточно, по имеющимся данным, является многофакторной и включает воздействие ЛС, генетическую предрасположенность, реализующуюся через специфические аллели человеческого лейкоцитарного антигена (HLA) [1, 2], дефекты метаболизма ЛС (полиморфизм генов цитохрома P450 и N-ацетилтрансферазы – NAT1, NAT2, – участвующих в метаболизме ароматических противосудорожных средств) [2], иммунную дисрегуляцию и реактивацию вирусов, преимущественно вируса герпеса человека (ВГЧ) 6-го типа [2, 3].

Иммунный ответ, направленный против вируса и/или вызывающего заболевание ЛС, включает активацию CD4+ и CD8+ T-клеток, в большом количестве представленных в пораженной коже. Через презентацию антигена лекарственно-специфические T-клетки активируются и продуцируют ассоциированные с T-хелперами типа 2 (Th2) цитокины, включая интерлейкин (ИЛ) 5, ИЛ4, ИЛ13 и эотаксин 1 [1, 3] (рис. 1).

Также в ряде случаев наблюдается повышенная экспрессия ассоциированных с T-хелперами типа 1 (Th1) цитокинов и хемокинов: интерферона γ (ИФН γ), фактора некроза опухоли α (ФНО α) и хемокина CXCL10 [3]. Кроме того, дермальные дендритные клетки, эндотелиальные клетки и моноциты секретируют тимус-ассоциированный регуляторный хемокин (TARC/CCL17), ИЛ33, тимусный стромальный лимфопоэтин (TSLP) и эотаксин 1 [4]. С помощью ИЛ33 и TSLP происходит активация врожденных лимфоидных клеток типа 2 (ILC2), являющихся врожденными аналогами CD4+ T-эффекторных клеток типа Th2 [2, 3]. Высвобождающиеся хемокины в си-

нергии с ИЛ5 способствуют развитию эозинофильного воспаления и высвобождению содержимого гранул эозинофилов, которые содержат четыре основных белка: MBP (major basic protein) – главный основной белок эозинофилов; EPX (eosinophil peroxidase) – пероксидаза эозинофилов; EDN (eosinophil-derived neurotoxin) – эозинофильный нейротоксин; ECP (eosinophil cationic protein) – эозинофильный катионный белок, а также цитокины, ферменты и факторы роста [5], что служит ключевым фактором повреждения тканей основных органов-мишеней при DRESS [1].

Патология печени является наиболее частым вариантом повреждения внутренних органов и обнаруживается у большинства пациентов, преимущественно встречается ее холестатический тип. Поражение почек у пациентов с DRESS развивается в основном как острый интерстициальный нефрит и чаще всего ассоциировано с аллопуринолом. Поражение легких при DRESS может сопровождаться нарушением их функции, интерстициальным пневмонитом, плевритом и острым респираторным дистресс-синдромом. Вовлечение сердца (эозинофильный миокардит или перикардит) может быть потенциально фатальным [1, 2, 6].

Изменения, которые наблюдаются при морфологическом исследовании биоптата кожи при DRESS, не являются патогномичными и могут включать гиперкератоз, дискератоз, лимфоцитарный экзцитоз и спонгиоз. Эозинофильная дермальная инфильтрация может присутствовать или отсут-

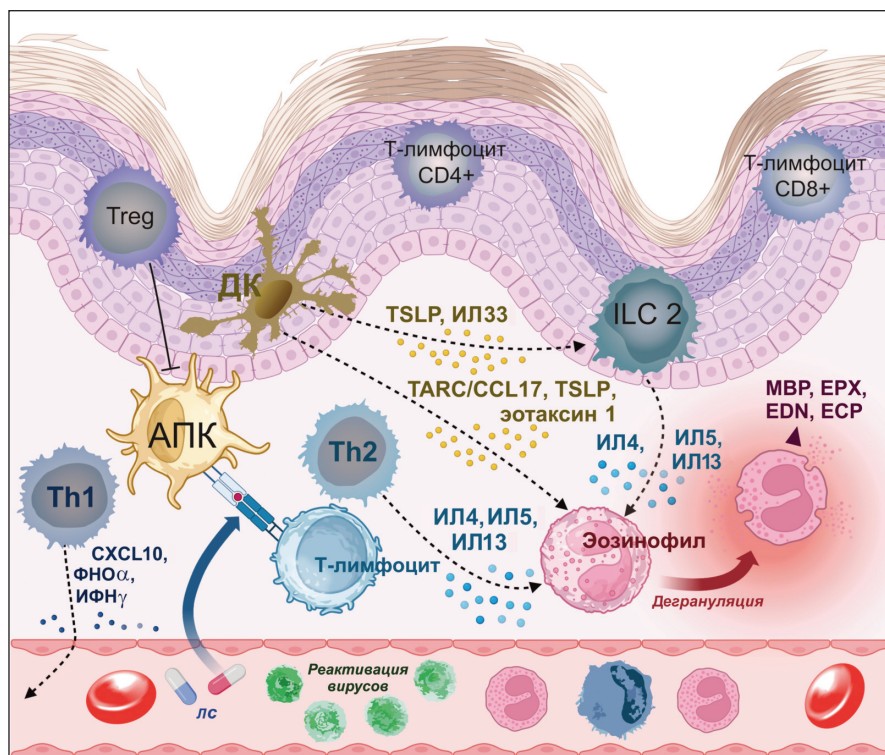


Рис. 1. Патогенез DRESS (адаптировано из [3], [4]).

T-reg – T-регуляторные клетки; ДК – дендритная клетка; АПК – антигенпрезентирующая клетка; ILC2 (innate lymphoid cell 2) – врожденные лимфоидные клетки типа 2; CXCL10 (C-X-C motif chemokine ligand 10) – C-X-C-хемокин 10 (протеин 10, индуцируемый интерфероном γ). Остальные обозначения приведены в тексте

Fig. 1. Pathogenesis of DRESS (adapted from [3], [4]).

T-reg – T-regulatory cells; DC – dendritic cell; APC – antigen presenting cell; ILC2 – innate lymphoid cells type 2; CXCL10 – C-X-C motif chemokine ligand 10 (interferon γ -inducible protein 10). Other designations are given in the text

ствовать [2, 7–11]. Учитывая вариабельность гистологических данных, биопсия кожи для подтверждения диагноза DRESS не рекомендована, она проводится преимущественно для исключения альтернативных диагнозов.

Смертность от DRESS оценивается в 10%, но в недавних исследованиях приводятся более низкие показатели [11].

По крайней мере 44 ЛС были связаны с DRESS. Чаще всего это ароматические противосудорожные препараты (фенитоин, карбамазепин и фенобарбитал); производные амида сульфаниловой кислоты (сульфаметоксазол, сульфасалазин – ССЗ); сульфоны (дапсон); нестероидные противовоспалительные препараты (пироксикам, ибупрофен и диклофенак); β-лактамы антибиотики, ванкомицин, аллопуринол; миноциклин и антиретровирусные препараты [2, 11, 12], в 10–20% случаев триггер не может быть идентифицирован.

Диагностика DRESS

Общепринятых критериев диагностики DRESS не существует, и могут быть использованы критерии Воскет [13], RegiSCAR [11] или J-SCAR [12] (см. таблицу). Для критериев RegiSCAR была предложена система оценки с присвоением баллов [11].

Подробный анамнез (включая семейный анамнез SCAR) является важным первым шагом к точной диагностике DRESS [11].

После появления HLA-типирования на основе секвенирования ДНК были сделаны убедительные открытия связи между аллелями HLA и ГЧЗТ IV типа с развитием синдромов

из группы SCAR к конкретным ЛС [2, 3]. На сегодняшний день в клинической практике нашли применение выявленная связь между HLA-B*57:01 и ГЧЗТ к абакавиру со 100% отрицательной и 55% положительной прогностической ценностью [11, 14, 15], связь между HLA-B*15:02 с развитием синдромов группы SCAR в этнических популяциях Юго-Восточной Азии и связь между HLA-B*58:01 с развитием индуцированной аллопуринолом DRESS (в популяциях Юго-Восточной Азии, но не в популяциях европейского и африканского происхождения) [2, 15].

Для диагностики реакций лекарственной ГЧЗТ IV типа *in vivo* используются патч-тесты и внутрикожное тестирование, они обладают высокой специфичностью при реакциях ГЧЗТ группы SCAR, но их чувствительность значительно различается в зависимости как от ЛС, так и от нозологической формы [11, 14, 15].

В настоящее время лабораторная диагностика реакций ГЧЗТ *in vitro* и *ex vivo* включает тест трансформации лимфоцитов (ТТЛ), иммуноферментный анализ ImmunoSpot (ELISpot) и проточную цитометрию. Они недоступны в качестве рутинных методов диагностики в большинстве центров и по-прежнему используются в основном только в исследовательских целях. Для ТТЛ и ELISpot необходимы хорошо сохранившиеся Т-лимфоциты пациента, эти анализы связаны со сложными манипуляциями, при которых зависимость от оператора вариабельность может повлиять на их результаты [11, 14, 15].

Доказательная база всех указанных выше специфических тестов для диагностики реакций ГЧЗТ IV типа как *in vivo*,

Критерии диагностики синдрома DRESS Diagnostic criteria of DRESS syndrome

Wocquet	RegiSCAR	J-SCAR
<ol style="list-style-type: none"> 1. Кожные высыпания, связанные с приемом ЛС 2. Эозинофилия (>1500/мкл) или атипичный лимфоцитоз 3. ≥1 нарушение из перечисленных: лимфаденопатия (размер лимфатических узлов ≥2 см); гепатит с уровнем трансаминаз печени, превышающим норму ≥2 раза; интерстициальный нефрит; интерстициальный пневмонит; кардит 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Лихорадка ≥38,5 °С: нет = -1 балл; да = 0 баллов 2. Лимфаденопатия (размер лимфатических узлов >1 см, как минимум две локализации): да = +1 балл 3. Эозинофилия 700–1499/мкл (10–19,9%, если лейкоциты <4000/мкл): да = +1 балл; ≥1500/мкл (≥20%, если лейкоциты <4000/мкл): да = +2 балла 4. Атипичные лимфоциты: да = +1 балл 5. Кожные проявления. Степень распространенности кожной сыпи >50% кожного покрова: да = +1 балл. ≥2 из следующих признаков: отек, инфильтрация, пурпура, десквамация: да = +1 балл, неизвестно = 0 баллов, нет = -1 балл. Биопсия предполагает DRESS: нет = -1 балл; да = 0 баллов 6. Поражение органов. Поражение 1 внутреннего органа: да = +1 балл; поражение ≥2 внутренних органов: да = +2 балла 7. Разрешение симптомов более чем за 15 дней: нет = -1 балл 8. Альтернативные диагнозы исключены (по данным ≥3 биологических исследований: серология ВИЧ/вирусные гепатиты В и С; посев крови; АНА; хламидии/микоплазма): да = +1 балл 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Макулопапулезная сыпь, развивающаяся более чем через 3 нед после начала приема подозреваемого препарата 2. Симптомы сохраняются ≥2 нед после отмены препарата 3. Лихорадка >38 °С 4. Повышение уровня ферментов печени (АЛТ >100 ЕД/л) 5. Одно из следующих гематологических нарушений: лейкоцитоз (>11 000/мкл); атипичные лимфоциты (>5%); эозинофилия (>1500/мкл) 6. Лимфаденопатия 7. Реактивация ВПГ 6-го типа
<p>Для установления диагноза нужны все три критерия</p>	<p>Система оценок: определенный диагноз (>5 баллов), вероятный (4–5 баллов), возможный (2–3 балла) и диагноз исключен (<2 баллов)</p>	<p>Типичный синдром DRESS: для установления диагноза требуются все 7 критериев Атипичный синдром DRESS: для установления диагноза требуются все критерии, за исключением реактивации ВПГ 6-го типа</p>



Рис. 2. Кожные высыпания у пациентки А. на 5-й день после отмены (35-й день с момента начала приема) ССЗ. Видны множественные сливающиеся макулопапулезные высыпания, местами на фоне выраженной отечности

Fig. 2. Skin rashes in patient A. on the 5th day after discontinuation of sulfasalazine (35th day after starting treatment). Multiple confluent maculopapular elements are visible, in some places on a background of severe swelling

так и *ex vivo/in vitro* отсутствует, но они могут предоставить полезную дополнительную информацию в чрезвычайно сложных случаях [11].

Лечение

Сегодня нет общепринятых международных рекомендаций по лечению DRESS. «Золотым стандартом» лечения является идентификация причинного ЛС и его отмена с поддерживающей терапией [11, 12].

Системные глюкокортикостероиды (ГК) обычно применяются в качестве средств первой линии в дозе от умеренной до высокой (0,5–1 мг/кг/сут в пересчете на преднизолон) для уменьшения клинических симптомов и нормализации лабораторных показателей. Системные ГК рекомендуются в качестве терапии первой линии у пациентов с тяжелым поражением органов (нефрит, гепатит и пневмонит), если нет противопоказаний [2, 3].

Сообщалось также о других терапевтических агентах (циклоспорин, внутривенный иммуноглобулин, микофенолата мофетил, циклофосфамид, ритуксимаб и плазмаферез), но данные получены из небольших серий случаев или сообщений об отдельных случаях [2, 3, 11].

Учитывая, что ИЛ5 является одним из ключевых патогенных цитокинов при DRESS, новым многообещающим направлением в лечении пациентов с резистентной DRESS является терапия генно-инженерными биологическими препаратами, блокирующими ИЛ5 или его рецептор (меполизумаб, реслизумаб, бенрализумаб) [4]. Также перспективной, может быть таргетная терапия, нацеленная на сигнальный путь JAK-STAT, отвечающий за передачу сигнала для многих цитокинов, включая ИЛ4, ИЛ5 и ИЛ13, которые участвуют в патогенезе DRESS. Опубликованы сообщения о 2 клини-

ческих случаях успешного лечения тяжелой DRESS тофацитинибом [3].

Приводим наше клиническое наблюдение. Пациентка дала согласие на публикацию ее данных.

Клиническое наблюдение

Пациентка А., 41 года, поступила в ревматологическое отделение Калининградской областной клинической больницы 01.06.2023 с лихорадкой выше 39 °С, генерализованной макулопапулезной сыпью, отеками лица, кистей и стоп (рис. 2). За месяц до этого обследовалась амбулаторно по поводу боли в спине смешанного ритма (воспалительного и механического) с иррадиацией в левую нижнюю конечность, была выявлена радикулопатия L_v–S₁ и заподозрен нерентгенологический аксиальный спондилоартрит на основании классификационных критериев ASAS (Assessment of SpondyloArthritis International Society) 2009 г., назначены габапентин в дозе 900 мг/сут (с 24.04.2023) и ССЗ с постепенным повышением дозы с 500 до 2000 мг/сут (с 01.05.2023). На 21-й день после начала приема ССЗ появились слабость, лихорадка до 40 °С, частый жидкий стул (до 10 раз в сутки), прогрессирующие кожные проявления, в связи с чем 27.05.2023 была госпитализирована в Областную инфекционную больницу Калининградской области. Результаты обследования на ВИЧ, вирусные гепатиты, кишечные инфекции, сифилис были отрицательными, посев крови на стерильность без роста микрофлоры, выявлено повышение уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ) до 317 Ед/л (норма – 0–41 Ед/л), СРБ до 67,9 мг/л (норма – 0–5 мг/л). Пациентка была переведена в ревматологическое отделение Областной клинической больницы Калининградской области с подозрением на лекарственно-индуцированный геморрагический васкулит с поражением кожи и печени. ССЗ был отменен на 30-й день приема, габапентин – на 37-й день, после их отмены симптомы сохранялись. При мультиспиральной компьютерной томографии выявлены гепатоспленомегалия и лимфаденопатия брюшной полости. Отмечались эозинофилия до 2,87 тыс/мкл/15,3% (норма – 0,05–0,47 тыс/мкл/0,5 – 5%) и наличие атипичных лимфоцитов в клиническом анализе крови, повышение уровня АЛТ до 1374,9 Ед/л, антинуклеарные антитела (АНА-иммуноблот); антитела к двуспиральной ДНК, к миелопероксидазе и протеиназе 3 не обнаружены, при исследовании крови на ДНК ВГЧ 6-го типа получен отрицательный результат. При гистологическом исследовании биоптата кожи наблюдались очаговая атрофия эпидермиса, отек и лимфоцитарные инфильтраты в сосочковом слое дермы, реактивные изменения в виде клеточного полиморфизма и дистрофии клеток преимущественно шиповатого слоя, периваскулярные умеренно выраженные полиморфноклеточные инфильтраты с преобладанием лимфоцитов в дерме (рис. 3).

Пациентка получала преднизолон внутривенно (в/в) с 1.06.2023 по 90 мг/сут в течение 7 дней, затем по 60 мг/сут в/в 7 дней и далее по 10 мг/сут внутрь на протяжении месяца. На фоне терапии генерализованная сыпь и лихорадка исчезли в течение недели, все лабораторные показатели нормализовались полностью через 7 нед после отмены ССЗ и габапентина. Остаточные кожные проявления (шелушение, сухость и зуд) сохранялись до 9 нед с момента отмены ССЗ и габапентина.

Обзор литературы

Синдром DRESS, индуцированный ССЗ, известен как «3-недельный сульфасалазиновый синдром», первые его симптомы чаще всего появляются на 3-й неделе, как это

имело место в представленном выше клиническом случае.

Был проведен поиск статей в базах MEDLINE/PubMed, Scopus и Web of Science, опубликованных с момента их создания до июня 2023 г., с использованием поискового запроса: «Синдром лекарственной гиперчувствительности» И «сульфасалазин», ИЛИ «лекарственная реакция с эозинофилией и системными симптомами» И «сульфасалазин», ИЛИ «DIHS» И «сульфасалазин», ИЛИ «DRESS» И «сульфасалазин», ИЛИ «гиперчувствительность» И «сульфасалазин». Всего было выявлено 896 публикаций: 203 – в MEDLINE, 203 – в PubMed, 326 – в Scopus и 164 – в Web of Science. Были исключены обзоры, комментарии, редакционные статьи и другие виды исследований без клинических данных отдельных пациентов; после этого также были исключены случаи изолированного поражения кожи без каких-либо системных симптомов. Все найденные описания отдельных клинических случаев были разделены на две группы: возраст больных от 0 до 18 лет включительно [13] и от 19 лет и старше [6, 9, 16–49]. В нашем литературном обзоре выявлено 16 случаев DRESS, вызванной ССЗ, у детей в возрасте 10–18 лет и 36 случаев у взрослых.

ССЗ применяли у 9 детей с воспалительными заболеваниями кишечника (у 3 с болезнью Крона, у 5 с язвенным колитом и у 1 с неуточненным колитом), у 5 с ювенильным идиопатическим артритом, у 1 с псориазом и у 1 с токсоплазменным ретинохондритом [13]. Взрослым ССЗ назначался для лечения ревматоидного артрита (n=17), язвенного колита (n=8), серонегативного спондилоартрита (n=4), неуточненного полиартрита (n=4), гипер-IgD-синдрома (n=1), мигрирующего полиартрита (n=1), хондромалияки надколенника (n=1).

Время от начала терапии ССЗ до возникновения DRESS обычно варьируется от 2 до 8 нед. У детей оно составляло в среднем 18 дней (от 5 до 28 дней), у взрослых – 29 дней (от 12 до 56 дней).

Сыпь и лихорадка присутствовали во всех случаях (как у детей, так и у взрослых).

Предполагается, что эозинофилия является частым проявлением DRESS и одним из его диагностических критериев, но наборы критериев требуют разного количества эозинофилов (>1500/мкл для критериев Vosquet и J-SCAR, >10%, или 700/мкл, для критериев RegiSCAR). В 9 (56,25%) из 16 случаев в группе детей сообщалось о количестве эозинофилов, и оно было >1500/мкл у 6 и >700/мкл у 8 пациентов. В группе взрослых в 31 (86,1%) из 36 случаев указывалось количество эозинофилов, оно составляло >1500 /мкл у 17 и >700/мкл у 26 пациентов.

Лимфаденопатия в группе детей упоминалась в 87,5%, у взрослых – в 86,1% случаев.

У всех детей и взрослых наблюдалось поражение печени. Уровень АЛТ в группе детей варьировался от 135 до 3830 ЕД/л, в группе взрослых – от 74 до 6745 ЕД/л. В группе детей 1 пациенту потребовалась экстренная трансплантация печени (умер от сепсиса в послеоперационном периоде), еще 1 пациент умер от печеночной недостаточности [13]. В группе взрослых 2 пациентам проведена экстренная трансплантация печени (оба умерли: один от кровотечения в послеоперационном периоде [44], другой – от развившейся полиорганной недостаточности [30]).

Поражение других внутренних органов у детей не описано, в группе взрослых оно наблюдалось в 5 случаях и было пред-

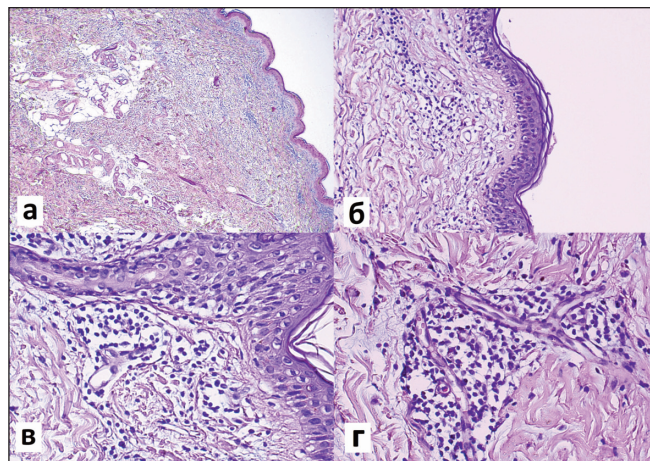


Рис. 3. Морфологическое исследование кожи пациентки А. с синдромом DRESS, индуцированным ССЗ: а – общий вид кожи. Умеренный отек дермы, поверхностные воспалительные инфильтраты. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 40$; б – очаговая атрофия эпидермиса. Отек и лимфоцитарные инфильтраты в сосочковом слое дермы. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$; в – в покровном многослойном плоском эпителии видны реактивные изменения в виде клеточного полиморфизма и дистрофии клеток преимущественно шиповатого слоя. Здесь и на рис. г: окраска гематоксилином и эозином, $\times 400$; г – периваскулярные умеренно выраженные полиморфноклеточные инфильтраты с преобладанием лимфоцитов в дерме

Fig. 3. Results of pathological examination of the skin of patient A. with DRESS syndrome induced by sulfasalazine: a – general appearance of the skin. Moderate swelling of the dermis, superficial inflammatory infiltrates. Hematoxylin and eosin staining, $\times 40$ magnification; б – focal atrophy of the epidermis. Oedema and lymphocytic infiltrates in the papillary dermis. Hematoxylin and eosin staining, $\times 200$ magnification; в – in the stratified squamous epithelium of the skin, reactive changes in the form of cellular polymorphism and degeneration of cells, especially in the stratum spinosum. Here and in Fig. г: hematoxylin and eosin staining, $\times 400$ magnification; г – perivascular, moderate polymorphic cellular infiltrates with a predominance of lymphocytes in the dermis

ставлено миокардитом (пациент с поражением сердца умер от кардиогенного шока [6]), пневмонитом [27], пневмонитом в сочетании с колитом [33], поражением почек [26], подострым тиреоидитом [46]. Один пациент в группе взрослых умер от желудочно-кишечного кровотечения на фоне развившегося вторичного гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза [41].

Все дети и 34 из 36 взрослых получали пероральные и/или внутривенные ГК; менялся режим их дозирования и продолжительность курса. В группе взрослых в 1 случае упоминается о применении эмолентов без системных ГК [23], еще в 1 случае данные о терапии отсутствуют [43]. Смертность в группе детей составила 12,5% (n=2), в группе взрослых – 11,1% (n=4).

Обсуждение. Все клинические случаи были рассмотрены с точки зрения соответствия диагностическим критериям DRESS. В группе детей в общей сложности 37,5% (n=6) имели определенный и 56,3% (n=9) – вероятный диагноз DRESS по критериям RegiSCAR, 87,5% (n=14) – соответствовали критериям Vosquet, 12,5% (n=2) – критериям типичной и 25% (n=4) – атипичной DRESS японской группы J-SCAR. 63,8% (n=23) взрослых соответствовали определен-

ному диагнозу DRESS и 36,1% (n=13) вероятному диагнозу DRESS по критериям RegiSCAR, 83,3% (n=30) – критериям Vosquet, 33,3% (n=12) имели типичную DRESS и 44,4% (n=16) – атипичную DRESS по критериям J-SCAR. Наша пациентка соответствовала критериям Vosquet, определенному диагнозу DRESS (7 баллов) по критериям RegiSCAR и атипичной DRESS по критериям J-SCAR.

Набор критериев Vosquet представляется наиболее подходящим для клинической практики, но при этом целесообразно использовать все три набора критериев одновременно. Лихорадка, являющаяся важным и стабильным симптомом DRESS, не входит в критерии Vosquet, а изменения крови чрезвычайно вариабельны и не ограничиваются только эозинофилией и атипичным лимфоцитозом.

Случаи DRESS, вызванные габапентином, который не относится к ароматическим антиконвульсантам, зарегистрированы, но они крайне редки. В пострегистрационном исследовании с использованием электронной базы данных Vigibase среди 22 млн отчетов о неблагоприятных реакциях (НР) ЛС найдено 694 811 НР, развившихся при назначении антиконвульсантов, в том числе 122 885 (17,6%) случаев SCAR (ССД + ТЭН + DRESS). Наиболее часто SCAR вызывали карбамазепин (31,6%), фенитоин (29,6%), ламотриджин (24,3%). Общее число случаев DRESS, спровоцированной

антиконвульсантами, составило 5106. Общее число всех SCAR для габапентина – 234 за весь период наблюдения (конкретного разделения по нозологиям в рамках SCAR не приводится) [50]. В нашем клиническом случае более вероятной является взаимосвязь DRESS с ССЗ. Возможным вариантом диагностики для определения точной причинно-следственной связи должен быть ТТЛ или ELISpot с ССЗ и габапентином, без этих исследований дальнейшее назначение данных ЛС пациентке противопоказано.

Заключение. Ревматологи должны знать о DRESS, так как она имеет сходство с некоторыми системными воспалительными синдромами, встречающимися в ревматологической практике (особенно с системным ювенильным идиопатическим артритом, синдромом активации макрофагов и вторичным гемофагоцитарным лимфогистиоцитозом). Эти состояния характеризуются общими клиническими признаками: лихорадка, сыпь, лимфаденопатия, поражение внутренних органов и цитопения (или лейкоцитоз в случае с ювенильным идиопатическим артритом). DRESS может быть вызвана не только ССЗ, но и такими часто используемыми для лечения ревматических заболеваний ЛС, как нестероидные противовоспалительные препараты, аллопуринол, ингибиторы ИЛ1 (анакинра, канакинумаб), ингибиторы ИЛ6 (тоцилизумаб) и др. [2, 3].

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Musette P, Janela B. New Insights into Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms Pathophysiology. *Front Med (Lausanne)*. 2017 Dec 4;4:179. doi: 10.3389/fmed.2017.00179.
- Ramirez GA, Ripa M, Burastero S, et al. Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS): Focus on the Pathophysiological and Diagnostic Role of Viruses. *Microorganisms*. 2023 Jan 30;11(2):346. doi: 10.3390/microorganisms11020346.
- Chen CB, Hung WK, Wang CW, et al. Advances in understanding of the pathogenesis and therapeutic implications of drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms: an updated review. *Front Med (Lausanne)*. 2023 Jun 29;10:1187937. doi: 10.3389/fmed.2023.1187937.
- Rubin L, Talmon A, Ribak Y, et al. Novel targeted inhibition of the IL-5 axis for drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms syndrome. *Front Immunol*. 2023 Apr 28;14:1134178. doi: 10.3389/fimmu.2023.1134178.
- Rosenberg HF, Dyer KD, Foster PS. Eosinophils: changing perspectives in health and disease. *Nat Rev Immunol*. 2013 Jan;13(1):9-22. doi: 10.1038/nri3341. Epub 2012 Nov 16.
- Jeremic I, Vujasinovic-Stupar N, Terzic T, et al. Fatal sulfasalazine-induced eosinophilic myocarditis in a patient with periodic fever syndrome. *Med Princ Pract*. 2015;24(2):195-7. doi: 10.1159/000369584. Epub 2014 Dec 16.
- Queyrel V, Catteau B, Michon-Pasturel U, et al. DRESS syndrome a la sulfasalazine et a la carbamazepine: a propos de deux cas. *Rev Med Interne*. 2001 Jun;22(6):582-6. doi: 10.1016/s0248-8663(01)00391-5.
- Rosenbaum J, Alex G, Roberts H, Orchard D. Drug rash with eosinophilia and systemic symptoms secondary to sulfasalazine. *J Paediatr Child Health*. 2010 Apr;46(4):193-6. doi: 10.1111/j.1440-1754.2009.01660.x.
- Kunisaki Y, Goto H, Kitagawa K, Nagano M. Salazosulfapyridine induced hypersensitivity syndrome associated with reactivation of human herpes virus 6. *Intern Med*. 2003 Feb;42(2):203-7. doi: 10.2169/internalmedicine.42.203.
- Ferrero NA, Pearson KC, Zedek DC, Morrell DS. Case report of drug rash with eosinophilia and systemic symptoms demonstrating human herpesvirus-6 reactivation. *Pediatr Dermatol*. 2013 Sep-Oct;30(5):608-13. doi: 10.1111/pde.12204.
- Cabanas R, Ramirez E, Sendagorta E, et al. Spanish Guidelines for Diagnosis, Management, Treatment, and Prevention of DRESS Syndrome. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2020;30(4):229-253. doi: 10.18176/jiaci.0480. Epub 2020 Jan 14.
- Ильина ЮВ, Федорова ТА, Тазина СЯ и др. DRESS синдром на фоне добавления меропенема к терапии карбамазепином: клинический случай. *Сеченовский вестник*. 2022;13(1):34-42. [Iilina YuV, Fedorova TA, Tazina SYa, et al. DRESS syndrome on the background of adding meropenem to carbamazepine therapy: a clinical case. *Sechenovskii vestnik*. 2022; 13(1):34-42. (In Russ.)].
- Kuchinskaya EM, Chikova IA, Kostik MM. Case report: Sulfasalazine-induced hypersensitivity. *Front Med (Lausanne)*. 2023 May 24;10:1140339. doi: 10.3389/fmed.2023.1140339.
- Lehloanya RJ, Peter JG, Copescu A, et al. Delabeling Delayed Drug Hypersensitivity: How Far Can You Safely Go? *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020 Oct;8(9):2878-2895.e6. doi: 10.1016/j.jaip.2020.07.005.
- Copaescu AM, Ben-Shoshan M, Trubiano JA. Tools to improve the diagnosis and management of T-cell mediated adverse drug reactions. *Front Med (Lausanne)*. 2022 Oct 13;9:923991. doi: 10.3389/fmed.2022.923991.
- Michel F, Navellou JC, Ferraud D, Toussiroit E, Wendling D. DRESS syndrome in a patient on sulfasalazine for rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine*. 2005 Jan;72(1):82-5. doi: 10.1016/j.jbspin.2004.06.002.
- Oliveira AM, Carvalho R, Martins A, Reis J. Acute Hepatitis in the DRESS Syndrome. *GE Port J Gastroenterol*. 2016 Aug 12;23(6):304-308. doi: 10.1016/j.jpge.2016.06.001.
- Itoi-Ochi S, Nakagawa Y, Tanemura A, et al. A Case of Salazosulfapyridine-Induced Hypersensitivity Syndrome in a Rheumatoid Arthritis Patient with Relapse of Skin Erythema. *Case Rep Dermatol*. 2019 Dec 17;11(3):334-337. doi: 10.1159/000504644.
- Phatharacharukul P, Klaewsongkram J. A case of sulfasalazine-induced hypersensitivity syndrome confirmed by enzyme-linked immunospot assay. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2013 Nov;5(6):415-7. doi: 10.4168/aaair.2013.5.6.415. Epub 2013 Jul 2.
- Brooks H, Taylor HG, Nichol FE. The three week sulphasalazine syndrome. *Clin Rheumatol*. 1992 Dec;11(4):566-8. doi: 10.1007/BF02283121.
- Lens S, Crespo G, Carriyn JA, et al. Severe acute hepatitis in the DRESS syndrome: Report of two cases. *Ann Hepatol*. 2010 Apr-Jun;9(2):198-201.
- Van de Pette JE, Cunnah DT, Shallcross TM. Bone marrow necrosis after treatment with sulphasalazine. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1984

- Sep 29;289(6448):798. doi: 10.1136/bmj.289.6448.798.
23. Jennings PE, Blandford RL, Rosenthal FD. Acute sulphasalazine hepatotoxicity. *Postgrad Med J*. 1986 Apr;62(726):305-6. doi: 10.1136/pgmj.62.726.305.
24. Bejia I, Ben Hammouda S, Riahi K, et al. DRESS syndrome induced by sulphasalazine in rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine*. 2006 Dec;73(6):764-5. doi: 10.1016/j.jbspin.2006.01.006. Epub 2006 Mar 20.
25. Descloux E, Argaud L, Dumortier J, et al. Favourable issue of a fulminant hepatitis associated with sulfasalazine DRESS syndrome without liver transplantation. *Intensive Care Med*. 2005 Dec;31(12):1727-8. doi: 10.1007/s00134-005-2846-3. Epub 2005 Nov 10.
26. Gutierrez M, Filippucci E, Bugatti L, et al. Grave sindrome da ipersensibilita a farmaci indotta da sulfasalazina in paziente con artrite reumatoide. *Reumatismo*. 2009 Jan-Mar;61(1):65-8. doi: 10.4081/reumatismo.2009.65.
27. Yesilova Z, Kantarcio lu M, Ercin CN, et al. Sulfasalazine-induced hypersensitivity: a case report of DRESS syndrome. *Turk J Gastroenterol*. 2009 Dec;20(4):298-9. doi: 10.4318/tjg.2009.0032.
28. Girelli F, Bernardi S, Gardelli L, et al. A New Case of DRESS Syndrome Induced by Sulfasalazine and Triggered by Amoxicillin. *Case Rep Rheumatol*. 2013;2013:409152. doi: 10.1155/2013/409152. Epub 2013 Jul 10.
29. Teo L, Tan E. Sulphasalazine-induced DRESS. *Singapore Med J*. 2006 Mar;47(3):237-9.
30. Short K, Syn WK, Haydon G. Sulphasalazine-induced hypersensitivity syndrome: a relapsing disorder and the role of human herpes virus-6. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2007 Feb;19(2):181-2. doi: 10.1097/01.meg.0000252631.03668.26.
31. Tung Y, Escutia B, Blanes M, et al. Síndrome de hipersensibilidad inducido por sulfasalazina asociado a reactivación de VHH-6 e inducción de síndrome antifosfolípido. *Actas Dermosifiliogr*. 2011 Sep;102(7):537-40. doi: 10.1016/j.ad.2010.12.010. Epub 2011 Mar 23.
32. Lian BS, Busmanis I, Lee HY. Relapsing Course of Sulfasalazine-Induced Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS) Complicated by Alopecia Universalis and Vitiligo. *Ann Acad Med Sin-gap*. 2018 Nov;47(11):492-493.
33. Descamps V, Gautheret-Dejean A, Pelletier AL, et al. Chronic persistent HHV-6B infection after sulfasalazine-induced DRESS with demonstration of HHV-6 encoded small noncoding RNAs (sncRNAs) in Crohn's-like colitis: Case report. *Clin Case Rep*. 2020 Dec 18;9(2):841-844. doi: 10.1002/ccr3.3680.
34. Aquino RT, Vergueiro CS, Magliari ME, de Freitas TH. Sulfasalazine-induced DRESS syndrome (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms). *Sao Paulo Med J*. 2008 Jul;126(4):225-6. doi: 10.1590/s1516-31802008000400006.
35. Chen DH, Zhou HR, Zhang YG, et al. Drug hypersensitivity syndrome induced by sulfasalazine: A case report. *Medicine (Baltimore)*. 2022 Aug 19;101(33):e30060. doi: 10.1097/MD.00000000000030060.
36. Chebbi W, Souissi J, Chelli J, et al. DRESS syndrome: a propos de trois observations. *Pan Afr Med J*. 2014 Oct 17;19:166. doi: 10.11604/pamj.2014.19.166.4648.
37. Jeimy S, McRae K, Pattani R. A 63-year-old returned traveller with fever, rash, hepatitis and eosinophilia. *CMAJ*. 2018 Jul 9;190(27):E831-E835. doi: 10.1503/cmaj.171134.
38. Girijala RL, Ramamurthi A, Wright D, et al. DRESS syndrome associated with influenza virus. *Proc (Bayl Univ Med Cent)*. 2019 Mar 28;32(2):277-278. doi: 10.1080/08998280.2019.1576094.
39. Miyazaki M, Tanaka M, Ueda A, et al. Acute liver failure caused by drug-induced hypersensitivity syndrome associated with hyperferritinemia. *World J Gastroenterol*. 2011 Nov 28;17(44):4928-31. doi: 10.3748/wjg.v17.i44.4928.
40. Kampmann P, Højlyng N, Pedersen M. Livstruende leversvigt og svaere dyskrasier i blod og lymfeknuder forersaget af sulfasalazin. *Ugeskr Laeger*. 2006 Sep 25;168(39):3331-3.
41. Ammar H, Azouzi A, Fathallah N, et al. Fatal sulfasalazine-induced DRESS complicated by HHV-6 reactivation and hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Eur J Clin Pharmacol*. 2020 Mar;76(3):467-468. doi: 10.1007/s00228-019-02809-8. Epub 2019 Dec 18.
42. Bourguignon R, Pierrard-Franchimont C, Paquet P, Pierard GE. Syndrome dress a la sulfasalazine. *Rev Med Liege*. 2006 Sep;61(9):643-8.
43. Arce E, Quera R, Flores L, Blamey R. Síndrome de DRESS inducido por sulfasalazina. Consideramos esta reaccion adversa grave al indicar el farmaco? Caso clinico. *Rev Med Chil*. 2020 Aug;148(8):1213-1218. doi: 10.4067/S0034-98872020000801213.
44. Mennicke M, Zawodniak A, Keller M, et al. Fulminant liver failure after vancomycin in a sulfasalazine-induced DRESS syndrome: fatal recurrence after liver transplantation. *Am J Transplant*. 2009 Sep;9(9):2197-202. doi: 10.1111/j.1600-6143.2009.02788.x.
45. Famularo G, Bravi MC, Gasbarrone L, Minisola G. Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS): an atypical case during treatment with sulfasalazine. *Clin Exp Rheumatol*. 2013 Mar-Apr;31(2):326-7. Epub 2013 Feb 13.
46. Sato M, Mizuno Y, Matsuyama K, et al. Drug-Induced Hypersensitivity Syndrome Followed by Subacute Thyroiditis. *Case Rep Dermatol*. 2015 Jul 24;7(2):161-5. doi: 10.1159/000437251.
47. Orita M, Katakura Y, Kobayashi M, et al. A case of salazosulapyridine induced hypersensitivity syndrome. *Nihon Shokakibyo Gak-kai Zasshi*. 2005 May;102(5):600-4.
48. Van der Mark SC, Segers D, Bakker RC, van Wijngaarden P. Het DRESS-syndroom bij gebruik van sulfasalazine. *Ned Tijdschr Geneesk*. 2010;154(18):A2161.
49. Демко ИВ, Собко ЕА, Ищенко ОП и др. DRESS/DIHS-синдром, индуцированный приемом сульфасалазина. Пульмонология. 2021;31(6):822-826. [Demko IV, Sobko EA, Ischenko OP, et al. DRESS/DIHS syndrome induced by sulfasalazine. *Pul'monologiya*. 2021;31(6):822-826. (In Russ.)].
50. Yang CY, Dao RL, Lee TJ, et al. Severe cutaneous adverse reactions to antiepileptic drugs in Asians. *Neurology*. 2011 Dec 6;77(23):2025-33. doi: 10.1212/WNL.0b013e31823b478c. Epub 2011 Nov 23.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

10.11.2023/31.01.2024/3.02.2024

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.

Федоров А.С. <https://orcid.org/0009-0000-8790-5088>

Савельева Ю.О. <https://orcid.org/0009-0004-3770-6522>

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

Рудюк Л.А. <https://orcid.org/0000-0003-4396-6043>

Кучинская Е.М. <https://orcid.org/0000-0002-1383-3373>

Костик М.М. <https://orcid.org/0000-0002-1180-8086>

Роль повторной биопсии почек у пациентов с волчаночным нефритом (описание клинического случая)

Никишина Н.Ю.¹, Асеева Е.А.¹, Меснянкина А.А.¹, Соловьев С.К.¹,
Столяревич Е.С.², Зеленов В.А.¹, Ли́ла А.М.^{1,3}

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

²ГБУЗ «Городская клиническая больница №52 Департамента здравоохранения г. Москвы», Москва;

³кафедра ревматологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва

¹Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; ²Россия, 123182, Москва, Пехотная ул., 3;

³Россия, 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1

Волчаночный нефрит (ВН), развивается у 35–60% пациентов с системной красной волчанкой (СКВ), часто на ранних стадиях заболевания. ВН – одно из наиболее тяжелых проявлений СКВ, которое при отсутствии своевременного эффективного лечения может привести к быстрой и тяжелой потере функции почек. Несмотря на современную фармакотерапию, у 5–20% пациентов в течение 10 лет после выявления ВН формируется терминальная стадия почечной недостаточности. Основным принципом терапии ВН является предотвращение ухудшения почечной функции, однако консенсус в отношении критериев исхода и клинически значимых краткосрочных и долгосрочных целей терапии ВН пока не достигнут. Накапливаются данные о важности повторных биопсий почек для оценки результатов начальной фазы терапии и определения долгосрочного прогноза почечной недостаточности. Считается, что информация, полученная при повторных биопсиях, может способствовать принятию оптимальных терапевтических решений и, следовательно, повышению вероятности достижения полного почечного ответа в краткосрочной и более благоприятного почечного прогноза в долгосрочной перспективе.

Представлено описание молодой пациентки с СКВ высокой степени активности и ВН IV-S класса, подтвержденным морфологически. По данным повторной биопсии и клинико-лабораторного обследования на фоне терапии достигнута клинико-лабораторная ремиссия заболевания. Это позволило снизить дозу метилпреднизолона, цитостатических препаратов (мофетила микофенолат) и отменить терапию генно-инженерными биологическими препаратами (ритуксимаб).

Ключевые слова: системная красная волчанка; волчаночный нефрит; диффузный пролиферативный гломерулонефрит; мезангиопротрофирующий гломерулонефрит; ритуксимаб.

Контакты: Нина Юрьевна Никишина; lashinanina@gmail.com

Для ссылки: Никишина НЮ, Асеева ЕА, Меснянкина АА, Соловьев СК, Столяревич ЕС, Зеленов ВА, Ли́ла АМ. Роль повторной биопсии почек у пациентов с волчаночным нефритом (описание клинического случая). Современная ревматология. 2024;18(2): 88–94. DOI: 10.14412/1996-7012-2024-2-88-94

The role of repeat kidney biopsy in patients with lupus nephritis (case report)

Nikishina N. Yu.¹, Aseeva E. A.¹, Mesnyankina A. A.¹, Soloviev S. K.¹, Stolyarevich E. S.²,
Zelenov V. A.¹, Lila A. M.^{1,3}

¹V. A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow; ²City Clinical Hospital №52, Moscow City Health Department, Moscow; ³Department of Rheumatology Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Moscow

¹34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia; ²3, Pehotnaya Street, Moscow 123182, Russia;

³2/1, Barrikadnaya Street, Build. 1, Moscow 125993, Russia

Lupus nephritis (LN) occurs in 35–60% of patients with systemic lupus erythematosus (SLE), often in the early stages of the disease. LN is one of the most severe manifestations of SLE and, if not treated promptly and effectively, can lead to rapid and severe loss of kidney function. Despite modern pharmacotherapy, 5–20% of patients develop end-stage renal failure within 10 years of diagnosis of LN. The main principle of LN therapy is to prevent deterioration of renal function, but a consensus on outcome assessment criteria and clinically relevant short- and long-term goals for LN therapy has not yet been reached. There is increasing evidence of the importance of repeat kidney biopsies to assess the outcomes of the initial phase of therapy and to determine the long-term prognosis of renal failure. It is believed that the information obtained from repeat biopsies can help to make optimal treatment decisions and thus increase the likelihood of achieving a complete renal response in the short term and a more favorable renal prognosis in the long term.

We describe a clinical case of a young patient with highly active SLE and morphologically confirmed class IV-S LN. Repeat biopsy and clinical

and laboratory examination, had confirmed a clinical and laboratory remission of the disease on the background of the therapy. This made it possible to reduce the dose of methylprednisolone and cytostatic drugs (mycophenolate mofetil) and to discontinue therapy with biologic disease-modifying antirheumatic drug (rituximab).

Keywords: systemic lupus erythematosus; lupus nephritis; diffuse proliferative glomerulonephritis; mesangioproliferative glomerulonephritis; rituximab.

Contact: Nina Yurievna Nikishina; lashinanina@gmail.com

For reference: Nikishina NYu, Aseeva EA, Mesnyankina AA, Soloviev SK, Stolyarevich ES, Zelenov VA, Lila AM. The role of repeat kidney biopsy in patients with lupus nephritis (case report). *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2024;18(2):88–94. DOI: 10.14412/1996-7012-2024-2-88-94

Системная красная волчанка (СКВ) – хроническое ауто-иммунное заболевание, характеризующееся широким спектром органических проявлений и различной степенью тяжести [1]. Поражение почек развивается у 35–60% пациентов с СКВ, часто на ранних стадиях заболевания [2–5]. Волчаночный нефрит (ВН) считается одним из наиболее тяжелых проявлений СКВ и при отсутствии своевременного эффективного лечения может привести к быстрой потере функции почек. Даже сегодня, несмотря на активную терапию, у 5–20% пациентов в течение 10 лет после выявления ВН развивается терминальная стадия хронической болезни почек (ХБП) [2, 4, 6–10].

ВН представляет собой тяжелое проявление СКВ. Его развитие связано с субэндотелиальным и/или субэпителиальным отложением иммунных комплексов в пораженной почке, что влечет за собой обширное повреждение и потерю нефронов в острой фазе с формированием хронических необратимых изменений и нарушением функции почек. Хотя известно, что ранний ответ на лечение сопровождается благоприятными исходами со стороны почек, ранние предикторы нарушения функции почек пока не выявлены. Морфологическое исследование биоптата почки может дать прогностически важную информацию. Имеются данные о выраженных различиях между клиническими и гистологическими показателями после начальной фазы иммуносупрессии, что стало основанием для выполнения повторных биопсий почек в качестве неотъемлемой части оценки результатов лечения, в том числе у пациентов с адекватными клиническим ответом. Представляется, что такой подход имеет преимущества. Новые неинвазивные методы визуализации и использование искусственного интеллекта для распознавания образов также могут быть полезны для достижения этих целей. Есть надежда, что молекулярная и клеточная характеристика СКВ и ВН будет способствовать разработке новых терапевтических методов и, как следствие, персонализированной терапии.

Представляем наше клиническое наблюдение больной СКВ с ВН.

Клиническое наблюдение

Пациентка К., 30 лет, поступила в ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» (НИИР им. В.А. Насоновой) в феврале 2021 г. с жалобами на общую слабость, отеки кистей и нижних конечностей, боль в мелких суставах стоп, правой кисти, коленных и левом тазобедренном суставах, поясничном отделе позвоночника, утреннюю скованность более 2 ч, изменение цвета кончиков пальцев.

Больна с октября 2011 г., когда впервые появились скованность в суставах кистей, эпизоды носового кровотечения. В течение 2 мес присоединились высыпания на пальцах и тыле

кистей, которые были расценены как аллергический дерматит. При обследовании по месту жительства выявлены лейкопения $2,8 \cdot 10^9/\text{л}$, повышение СОЭ до 38 мм/ч. В марте 2012 г. обнаружен высокий уровень антител к Sm (анти-Sm), рекомендована госпитализация. С 28.05 по 07.06.2012 находилась на стационарном лечении в НИИР им. В.А. Насоновой с диагнозом: СКВ хронического течения, активность 2, эритема, лейкопения, артралгии, иммунологические нарушения, антинуклеарный фактор (АНФ)+. На момент госпитализации у больной имелись следующие диагностические признаки СКВ: эритема на коже лица, иммунологические нарушения – анти-Sm, антитела к двуспиральной ДНК (анти-дсДНК), АНФ Her2 – 1/320, гомогенный тип свечения. Назначены метипреднизолон (МП) по 16 мг/сут с постепенным снижением дозы вплоть до полной отмены в 2019 г. (в связи со стойкой клинико-лабораторной ремиссией заболевания), гидроксихлорохин (ГКХ) 400 мг/сут со снижением дозы до 200 мг/сут.

Ухудшение состояния с октября 2020 г., когда появились припухание суставов кистей и стоп, онемение I и V пальцев левой кисти. При обследовании в общем анализе крови от 08.12.2020 изменений не выявлено, в иммунологическом анализе крови от 11.09.2020: Scl70+, антитела к рибонуклеопротеину 70 (анти-РНП70) +3, анти-дсДНК+, СРБ – норма. В анализе мочи по Нечипоренко от 25.12.2020: лейкоциты – 5840 (норма <2000), эритроциты – 1580 (норма <1000), цилиндры – 100 (норма <20). Суточная протеинурия – 678,96 мг (норма <250 мг). Ревматологом по месту жительства вновь назначен метипред по 8 мг/сут, увеличена доза ГКХ до 400 мг/сут. 21.01.2021 суточная протеинурия – 1,19 г. Проконсультирована ревматологом в НИИР им. В.А. Насоновой, заподозрен дебют ВН.

Объективные данные: общее состояние удовлетворительное, рост – 164 см, масса тела – 69 кг, индекс массы тела (ИМТ) – 25,65 кг/м², температура тела – 36,6 °С, кожные покровы бледно-розовые, пастозность голеней до уровня нижней трети, двухфазный синдром Рейно, ладонный капиллярит. Выраженный сосудистый рисунок на коже нижних конечностей по типу сетчатого ливеда. Доступные пальпации лимфатические узлы не увеличены, безболезненны. Отмечается болезненность левого коленного, проксимальных межфаланговых суставов обеих кистей, лучезапястных суставов. Число болезненных суставов – 8, припухших суставов нет, боль по визуальной аналоговой шкале – 50 мм. По внутренним органам без особенностей.

Hb – 127 г/л, л. – $4,5 \cdot 10^9/\text{л}$, эр. – $4,24 \cdot 10^{12}/\text{л}$, гематокрит – 38,3%, тр. – $222 \cdot 10^9/\text{л}$, СОЭ по Вестергергену – 7,0 мм/ч. Общий белок – 56,0 г/л, альбумин – 31,8 г/л (норма – 35,0–52,0), СРБ – 0,2 мг/л, ревматоидный фактор (РФ) – <9,4 МЕ/мл, антитела к кардиолипину (аКЛ): IgG – 5,3, IgM – 12,5 (норма 0–7), антитела к β_2 -гликопротеину 1 ($\alpha\beta_2$ -ГП1):

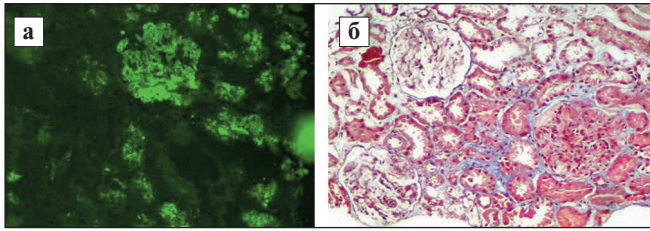


Рис. 1. Морфологическая картина при биопсии почки до лечения: а – иммунофлюоресцентная микроскопия; б – световая микроскопия

Fig. 1. Pathology slide of a kidney biopsy before treatment: a – immunofluorescence microscopy; b – light microscopy

IgG – 3,3 Ед/мл, IgM – 8,5 Ед/мл (норма – 0–8); АНФ (Нер2) – 1/1280 гомогенный + крапчатый тип свечения, анти-дсДНК – >200,0 МЕ/мл, IgG – 11,0 г/л, IgM – 0,98 г/л, IgA – 2,83 г/л, С3 – 0,351 г/л (норма – 0,9–1,8), С4 – 0,033 г/л (норма – 0,1–0,4), антитела к Ro/SSA (анти-Ro/SSA) – 3,2 Ед/мл, антитела к La/SSB (анти-La/SSB) – 1,5 Ед/мл, анти-Sm – 200 Ед/мл (норма – 0–25), анти-РНП70 – >200,0 Ед/мл, криоглобулины не обнаружены. Общий анализ мочи: белок – 1,8 г/л, эритроциты – 8–10 в поле зрения (п. з.), лейкоциты – 2–4 в п. з., эпителий плоский – 1–2 в п. з., цилиндры гиалиновые – 2 в п. з. Суточный белок мочи – 1,350 г. Клубочковая фильтрация – 82,5 мл/мин, клубочковая реабсорбция – 97,9%

Электрокардиограмма: ритм синусовый, число сердечных сокращений – 83 в минуту. Электрическая ось сердца – норма. Диффузные нарушения процессов реполяризации миокарда

Компьютерная томография органов грудной клетки: свежих очаговых и инфильтративных изменений в легких не выявлено. Трахея, главные, долевы и сегментарные бронхи проходимы. Внутригрудные лимфатические узлы не увеличены, обычной плотности и структуры. Свободная жидкость в плевральных полостях и в полости перикарда не определяется. Кости без деструктивных изменений, нарушение статики грудного отдела позвоночника.

Эхокардиография: незначительная дилатация левого предсердия. Систолеская функция миокарда удовлетворительная. Створки аортального и митрального клапанов слегка уплотнены. Аортальная недостаточность 0–I степени. Незначительное утолщение листков перикарда. Минимальное количество жидкости в полости перикарда.

17.02.2021 выполнена биопсия почки под контролем УЗИ. При контрольном УЗИ через 2 и 5 ч после манипуляции признаков подкапсульной гематомы и внутрибрюшного кровотечения не обнаружено.

Световая микроскопия: в препарате 9 клубочков, один из них полностью склерозирован. Клубочки увеличены в размерах, 6 из них выглядят гиперклеточными за счет мезангиальной и сегментарной эндокапиллярной пролиферации с сопутствующей экстракапиллярной реакцией и образованием сегментарного фиброно-клеточного полулуния в одном из них. В 3 клубочках имеется только мезангиальная пролиферация. Множество синехий с капсулой Боумена. Стенки капиллярных петель утолщены, преимущественно одноконтурные. Небольшой очаговый фиброз интерстиция и атрофия канальцев (<10% почечной паренхимы) с сопутствующей неспецифической лимфогистиоцитарной инфильтрацией. Артерии и артериолы без особенностей. Иммунофлюоресценция: IgG – мезангий и периферия капиллярных петель гранулярно +++, IgA – IgG+, IgM – IgG++, C3-IgG++, C1q-IgG++, κ-IgG++, λ-IgG++++.

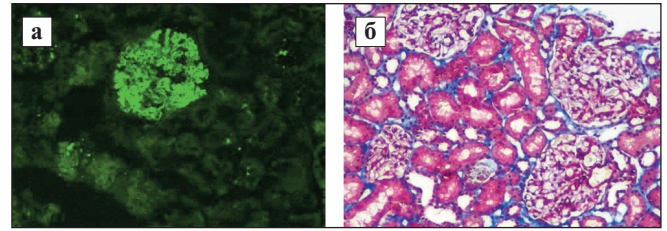


Рис. 2. Морфологическая картина при повторной биопсии почки: а – иммунофлюоресцентная микроскопия; б – световая микроскопия

Fig. 2. Pathology slide of repeat kidney biopsy: a – immunofluorescence microscopy; b – light microscopy

Заключение: диффузный пролиферативный гломерулонефрит с 11% сегментарных фиброно-клеточных полулуний. Морфологическая картина соответствует ВН (класс IV-S; рис. 1, 2).

Учитывая молодой возраст пациентки, высокую активность СКВ – SELENA-SLADAI=206 (Safety of Estrogens in Lupus Erythematosus National Assessment – Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index), быстрое прогрессирование заболевания, развитие жизнеугрожающего состояния, обусловленного поражением почек (IV класс ВН), в период госпитализации проведена пульс-терапия МП в суммарной дозе 3 г, увеличена доза МП внутрь до 25 мг/сут, назначены ацетилсалициловая кислота 100 мг/сут, лозартан 12,5 мг/сут, микофенолата мофетил (ММФ) 2000 мг/сут и ритуксимаб (РТМ) в суммарной дозе 2000 мг. При повторном обследовании через 3 и 6 мес отмечалась выраженная положительная динамика (купирование мочевого синдрома и артралгий, уменьшение лабораторных показателей активности), что позволило снизить дозу МП до 4 мг/сут. Пациентка получала внутривенно РТМ 500 мг каждые 6 мес (суммарная доза – 4000 мг), ММФ 2000 мг/сут, ГКХ 400 мг/сут (см. таблицу).

При повторной госпитализации в НИИР им. В.А. Насоновой в мае 2023 г. сохранялась клинико-лабораторная ремиссия заболевания. Общее состояние удовлетворительное, ИМТ – 28,55 кг/м², температура тела – 36,6 °С, кожные покровы бледно-розовые, периферических отеков нет, слизистые оболочки нормальной окраски и влажности, синдром Рейно. Периферические лимфатические узлы не увеличены, мягкоэластической консистенции, безболезненные при пальпации. Мышечная сила достаточная. Суставы внешне не изменены. Пальпация остистых отростков и паравертебральных точек безболезненна во всех отделах. Движения в суставах и позвоночнике не ограничены. По внутренним органам без особенностей.

НЬ – 129 г/л, эр. – 4,29·10¹²/л, гематокрит – 38,4%, тр. – 218·10⁹/л, л. – 4,5·10⁹/л, СОЭ по Вестергеру – 13 мм/ч. Общий белок – 65,7 г/л, альбумин – 39,8 г/л, СРБ – 0,2 мг/л, РФ – <9,4 МЕ/мл, аКЛ: IgG – 1,1, IgM – 1,6, аβ₂-ГП1: IgG – 2,5 Ед/мл, IgM – 3,1 Ед/мл; АНФ (Нер2) – 1/2560 крапчатый тип свечения, анти-дсДНК – >87,5 МЕ/мл, IgG – 9,0 г/л, С3 – 0,986 г/л, С4 – 0,155 г/л, анти-Ro/SSA – 0,1 Ед/мл, анти-La/SSB – 0,1 Ед/мл, анти-Sm – 135,7 Ед/мл, криоглобулины не обнаружены. Общий анализ мочи: белка нет, эритроциты – 0–1 в п. з., лейкоциты – 1–2 в п. з., эпителий плоский – 1–2 в п. з. Суточная протеинурия – 0,1 г. Клубочковая фильтрация – 96,2 мл/мин, клубочковая реабсорбция – 97,8%.

Выполнена биопсия почки под контролем УЗИ. После манипуляции отмечено развитие осложнения в виде формирования подкапсульной гематомы левой почки (2,5 мм), проводилась

Динамика лабораторных показателей на фоне терапии
Dynamics of laboratory parameters during therapy

Показатель	02.2021	03.2021	11.2021	02.2022	05.2023
Протеинурия, г/л	1,8	0,380	0	0	0
Эритроцитурия, в п. з.	8–10	6–8	0	0	0
Лейкоцитурия, в п. з.	2–4	3–4	0–1	1–2	0–1
Цилиндрурия, в п. з.	1–2	1	0	0	0
Суточная протеинурия, г (норма 0,050–1,50 г)	1,350	0,800	0,02	0,04	0,1
АНФ (гомогенный + крапчатый тип свечения)	1/1280	1/1280	1/640	1/640	1/1280
Анти-дсДНК, Ед/л (норма 0–20 Ед/л)	>200	66,2	83,5	10	15
С3, г/л (норма 0,9–1,8 г/л)	0,351	0,623	1,040	1,3	0,986
С4, г/л (норма 0,1–0,4 г/л)	0,033	0,090	0,134	0,125	0,155
Анти-Sm, Ед/мл (норма 0–20 Ед/мл)	>200	143,5	122,5	137	80,5
Анти-РНП70, Ед/мл (норма 0–25, Ед/мл)	>200	>200	>103,5	40,8	50,6
IgG, г/л (норма 7–16, г/л)	11,4	6,7	9,9	11,4	14,2

стандартная консервативная гемостатическая терапия. На фоне лечения отмечалась отчетливая положительная динамика.

Световая микроскопия: в препарате 18 клубочков, склерозированных нет. Клубочки не увеличены, в части из них отмечается минимальная мезангиальная пролиферация (до 4–6 клеток на зону мезангия). Стенки капиллярных петель не утолщены, одноконтурные. В одном клубочке имеется сращение с капсулой Боумена без сопутствующего склероза капиллярных петель. Минимальный очаговый фиброз интерстиция (<10% площади паренхимы). Интерстициальная инфильтрация практически отсутствует. Артерии и артериолы без особенностей. Иммунофлюоресценция: IgG – мезангий +, IgM–IgG+, IgA – мезангий и периферия капиллярных петель +, C3-IgA+, C1q-IgA++, κ-IgG – следы, λ-IgG+, фибриногена нет.

Заключение: мезангиопролиферативный гломерулонефрит со свечением всех классов иммуноглобулинов. Морфологическая картина соответствует II классу ВН.

В связи с морфологически подтвержденным отсутствием активного ВН было принято решение об отмене РТМ, снижении дозы ММФ до 1000 мг/сут и дальнейшем снижении дозы МП до 2 мг/сут; продолжено лечение ГКХ по 200 мг/сут. В течение последующего года обострений не наблюдалось, сохраняется минимальная иммунологическая активность заболевания.

Обсуждение. Биопсия почки остается «золотым стандартом» диагностики ВН и определения тактики ведения пациента. В отсутствие надежных неинвазивных биомаркеров повторные биопсии предоставляют неоценимую информацию для решения вопроса о необходимости коррекции терапии. Функция почек ухудшается с возрастом вследствие постепенной потери нефронов, при этом возможная продолжительность функционирования почек составляет в среднем

120 лет. Каждая вспышка ВН приводит к необратимой потере нефронов, существенно сокращая продолжительность жизни почек на годы или десятилетия. Если ВН постоянно остается активным, скорость потери нефронов увеличивается, что впоследствии приводит к более раннему началу терминальной ХБП [2]. Таким образом, почечные рецидивы и персистирующая активность СКВ являются предикторами нарушения функции почек и развития терминальной ХБП. Лечение ВН должно включать индукцию и поддержание полного почечного ответа для предотвращения новых обострений и дальнейшей потери нефронов.

Патогенез ВН является многофакторным, при этом ключевую роль играет воспалительная реакция на иммуногенный эндогенный хроматин. Такой ядерный материал активирует Toll-подобные рецепторы 7 и 9 в клетках врожденного иммунитета, запуская продукцию интерферона типа I и провоспалительных цитокинов, что способствует активации В-клеток и выработке аутоантител. Т-клетки, например Т-фолликулярные хелперные клетки, и интерлейкин 17 также участвуют в развитии ВН [2, 11, 12].

Однако тяжесть ВН и, следовательно, выбор лечения определяются не только иммуноопосредованным повреждением почек, но и множеством других факторов. К ним относятся, в частности, подоцитопатия, гиперфилтрация и протеинурия (последняя является основным клиническим симптомом ВН), а также внепочечное заболевание, почечная и внепочечная токсичность, связанная с применением иммунодепрессантов, и сопутствующие заболевания. Пациенты с ВН имеют высокий риск развития широкого спектра коморбидной патологии, включая сердечно-сосудистые заболевания, инфекции, недостаточность яичников и проблемы с фертильностью, нежелательные явления, вызванные лечением, например остеопороз [2, 13]

Наряду с иммуносупрессией решающее значение имеет дополнительная терапия, которая должна включать антигипертензивные средства, блокирующие ренин-ангиотензин-альдостероновую систему. Следует избегать применения нестероидных противовоспалительных препаратов и учитывать необходимость терапии статинами. Профилактика остеопороза должна включать как фармакологические, так и немедикаментозные меры, например физические упражнения и контроль массы тела. Не менее важное значение имеет антитромбоцитарная или антикоагулянтная терапия у пациентов с антифосфолипидным синдромом или острой тромботической микроангиопатией [14–16].

В соответствии с обновленными в 2019 г. совместными рекомендациями Европейского альянса ревматологических ассоциаций, Европейской почечной ассоциации, Европейской ассоциации диализа и трансплантации (European Alliance of Associations for Rheumatology/European Renal Association – European Dialysis and Transplant Association, EULAR/ERA –

EDTA) терапия ВН должна быть направлена на снижение в течение 12 мес протеинурии до $\leq 0,5-0,7$ г/сут наряду с контролем внепочечного заболевания. Адекватное снижение протеинурии составляет $\geq 50\%$ исходного уровня в течение 6 мес или до 1 года для пациентов с исходной протеинурией [14].

В различных исследованиях клинические и серологические маркеры рассматривались как предикторы прогноза почечного заболевания. Информация, полученная в период активного заболевания почек (исходный уровень), включая протеинурию и обычные серологические маркеры, не позволяет адекватно прогнозировать долгосрочный исход с точки зрения функции почек. Это показано, например, в двух рандомизированных клинических исследованиях — MAINTAIN Nephritis Trial [17] и Euro-Lupus Nephritis Trial [7]. Напротив, раннее снижение уровня протеинурии в течение 6 мес лечения является предиктором более благоприятного долгосрочного почечного исхода в отличие от стойкой высокой протеинурии [18]. В недавней серии из трех исследований аналогичного дизайна продемонстрировано, что наиболее значимым клиническим предиктором хорошего долгосрочного почечного исхода (определяемого с использованием концентрации креатинина в сыворотке крови) через 7 лет после эпизода ВН является уровень протеинурии $< 0,7-0,8$ г/сут через 12 мес с момента начала лечения [19–21].

Тем не менее, хотя этот показатель давал возможность идентифицировать пациентов с хорошим почечным исходом с высокой положительной прогностической ценностью, он не позволял предсказать исход у пациентов, которые не достигли указанной цели, поскольку отрицательная прогностическая ценность этого порогового значения протеинурии была низкой в 2 из 3 исследований [19, 20]. Таким образом, остается проблема поиска подходящих предикторов, по крайней мере предикторов неблагоприятного почечного прогноза.

Определение цилиндров при микроскопическом анализе осадка мочи включено в критерии классификации СКВ [22, 23] и служит важным диагностическим инструментом для выявления поражения почек. Следует отметить, что результаты анализа осадка мочи существенно различаются при пролиферативном и непролиферативном гломерулонефрите, при этом гематурия в основном связана с пролиферативным вариантом [24], что также подтверждает диагностическую ценность анализа мочи. Кроме того, он может быть полезен для дифференциальной диагностики разных заболеваний. Так, если при ВН протеинурия обычно бывает основным проявлением, то при васкулите, связанном с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами, более выраженным нарушением является гематурия. У таких больных она возникает в основном в результате повреждения эндотелиальных клеток клубочка и его поверхностного слоя, что приводит к некротизирующему и серповидному гломерулонефриту и серьезному нарушению клубочковой фильтрации. [25]. Что еще более важно, результаты анализа мочи, в частности наличие гематурии либо до назначения иммуносупрессивной терапии, либо через 1 год после ее начала, не обладали прогностической значимостью в отношении долгосрочного исхода со стороны почек [19, 20]. Более того, анализ мочи был исключен из недавно предложенных классификационных критериев СКВ EULAR/ACR (American College of Rheumatology) 2019 г. [26]

При подозрении на ВН важно выполнить биопсию почки, чтобы определить класс ВН и исключить имитирующие его состояния, такие как нефропатия, связанная с антифосфолипидными антителами или антифосфолипидным синдромом, IgA-нефропатия, гипертонический нефросклероз, диабетическая нефропатия. Эта информация определяет решение о лечении [27–29]. Первоначальная биопсия почки также предоставляет информацию о пораженных участках внутри почки, т. е. о степени повреждения клубочков и тубулоинтерстициальных структур. Хотя современные классификации в основном сосредоточены на поражении клубочков, важность тубулоинтерстициального повреждения для краткосрочного и долгосрочного прогноза неоднократно подчеркивалась в литературе [30–35]. Протеинурия, отложение иммунных комплексов в интерстиции, провоспалительные молекулы на клетках почечных канальцев, разрыв капсулы Боумена — вот некоторые из нарушений, приводящих к интерстициальной инфильтрации воспалительными клетками и, как следствие, к атрофии канальцев [36–38], что в совокупности представляет собой серьезное обоснование для включения тубулоинтерстициального компонента в число классификационных критериев, прогностических маркеров и показателей исхода.

Роль повторной биопсии почки у пациентов с ВН тщательно обсуждалась в течение последних десятилетий, но консенсус среди исследователей и врачей пока не достигнут. Н. J. Anders [39] выделяет пять различных ситуаций, в которых может потребоваться повторная биопсия: а) после индукционной терапии (плановая повторная биопсия для оценки эффективности и необходимости коррекции лечения); б) в случае частичного ответа (для оценки эффективности и необходимости коррекции лечения); в) при обострении (для уточнения причины поражения почек и выбора адекватного лечения); г) в случае полной ремиссии для подтверждения целесообразности отмены иммуносупрессивного лечения и д) при прогрессировании ХБП (нарастание уровня креатинина в сыворотке; для решения вопроса о повышении дозы или отмене иммунодепрессантов).

В большинстве исследований, в которых анализировались результаты повторных биопсий, показано, что сохраняющаяся активность ВН может быть обнаружена при повторной биопсии у значительной части пациентов, имеющих полный клинический ответ на лечение, который в основном подтверждается отсутствием протеинурии [40, 41]. При повторной биопсии почки связь между хроническим повреждением тканей и долгосрочным нарушением функции почек была продемонстрирована как в европейской, так и в латиноамериканской популяциях пациентов с ВН [40, 42]. Роль выявляемой при повторной биопсии почки остаточной активности как маркера отдаленного исхода менее ясна. Поэтому идея проспективного многоцентрового исследования результатов плановых повторных биопсий почек для получения данных, позволяющих оптимизировать наблюдение и лечение больных СКВ, получает все большее признание у исследователей, занимающихся проблемой ВН [39].

Заключение. Таким образом, накапливающиеся данные убедительно подтверждают целесообразность использования повторной биопсии почки как неотъемлемой части оценки результатов лечения, в том числе у пациентов с ВН, у которых получен адекватный клинический ответ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Kaul A, Gordon C, Crow MK, et al. Systemic lupus erythematosus. *Nat Rev Dis Primers*. 2016 Jun 16;2:16039. doi: 10.1038/nrdp.2016.39.
2. Anders HJ, Saxena R, Zhao MH, et al. Lupus nephritis. *Nat Rev Dis Primers*. 2020 Jan 23;6(1):7. doi: 10.1038/s41572-019-0141-9.
3. Cervera R, Khamashta MA, Font J, et al. Morbidity and mortality in systemic lupus erythematosus during a 10-year period: a comparison of early and late manifestations in a cohort of 1,000 patients. *Medicine (Baltimore)*. 2003 Sep;82(5):299-308. doi: 10.1097/01.md.0000091181.93122.55.
4. Pons-Estel GJ, Serrano R, Plasin MA, et al. Epidemiology and management of refractory lupus nephritis. *Autoimmun Rev*. 2011 Sep;10(11):655-63. doi: 10.1016/j.autrev.2011.04.032.
5. Singh S, Saxena R. Lupus nephritis. *Am J Med Sci*. 2009 Jun;337(6):451-60. doi: 10.1097/MAJ.0b013e3181907b3d.
6. Houssiau FA, Vasconcelos C, D'Cruz D, et al. Early response to immunosuppressive therapy predicts good renal outcome in lupus nephritis: lessons from long-term followup of patients in the Euro-Lupus Nephritis Trial. *Arthritis Rheum*. 2004 Dec;50(12):3934-40. doi: 10.1002/art.20666.
7. Houssiau FA, Vasconcelos C, D'Cruz D, et al. The 10-year follow-up data of the Euro-Lupus Nephritis Trial comparing low-dose and high-dose intravenous cyclophosphamide. *Ann Rheum Dis*. 2010 Jan;69(1):61-4. doi: 10.1136/ard.2008.102533.
8. Tektonidou MG, Dasgupta A, Ward MM. Risk of End-Stage Renal Disease in Patients With Lupus Nephritis, 1971-2015: A Systematic Review and Bayesian Meta-Analysis. *Arthritis Rheumatol*. 2016 Jun;68(6):1432-41. doi: 10.1002/art.39594.
9. Vandepapeliere J, Aydin S, Cosyns JP, et al. Prognosis of proliferative lupus nephritis subsets in the Louvain Lupus Nephritis inception Cohort. *Lupus*. 2014 Feb;23(2):159-65. doi: 10.1177/0961203313514623. Epub 2013 Dec 3.
10. Zhang L, Lee G, Liu X, et al. Long-term outcomes of end-stage kidney disease for patients with lupus nephritis. *Kidney Int*. 2016 Jun;89(6):1337-45. doi: 10.1016/j.kint.2016.02.014.
11. Parodis I, Zickert A, Sundelin B, et al. Evaluation of B lymphocyte stimulator and a proliferation inducing ligand as candidate biomarkers in lupus nephritis based on clinical and histopathological outcome following induction therapy. *Lupus Sci Med*. 2015 Jan 22;2(1):e000061. doi: 10.1136/lupus-2014-000061.
12. Zickert A, Amoudruz P, Sundström Y, et al. IL-17 and IL-23 in lupus nephritis — association to histopathology and response to treatment. *BMC Immunol*. 2015 Feb 12;16(1):7. doi: 10.1186/s12865-015-0070-7.
13. Панафидина ТА, Попкова ТВ, Кондратьева ЛВ. Частота и структура поражения сердца при системной красной волчанке. *Доктор.Ру*. 2022;21(2):72-79. [Panafidina TA, Popkova TV, Kondrat'eva LV. The frequency and structure of heart damage in systemic lupus erythematosus. *Doktor.Ru*. 2022;21(2):72-79. (In Russ.)].
14. Fanouriakis A, Kostopoulou M, Cheema K, et al. 2019 Update of the Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) recommendations for the management of lupus nephritis. *Ann Rheum Dis*. 2020 Jun;79(6):713-723. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-216924
15. Насонов ЕЛ, Решетняк ТМ, Соловьев СК, Попкова ТВ. Системная красная волчанка и антифосфолипидный синдром: вчера, сегодня, завтра. *Терапевтический архив*. 2023;95(5):365-374. [Nasonov EL, Reshetnyak TM, Solov'ev SK, Popkova TV. Systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome: yesterday, today, tomorrow. *Terapevticheskii arkhiv*. 2023;95(5):365-74. (In Russ.)].
16. Асеева ЕА, Лиля АМ, Соловьев СК, Глухова СИ. Волчаночный нефрит как особый клинико-иммунологический фенотип системной красной волчанки. *Современная ревматология*. 2022;16(6):12-19. [Aseeva EA, Lila AM, Solov'ev SK, Glukhova SI. Lupus nephritis as a specific clinical and immunological phenotype of systemic lupus erythematosus. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2022;16(6):12-19. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2022-6-12-19
17. Tamirou F, D'Cruz D, Sangle S, et al; MAINTAIN Nephritis Trial Group. Long-term follow-up of the MAINTAIN Nephritis Trial, comparing azathioprine and mycophenolate mofetil as maintenance therapy of lupus nephritis. *Ann Rheum Dis*. 2016 Mar;75(3):526-31. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206897.
18. Korbet SM, Lewis EJ; Collaborative Study Group. Severe lupus nephritis: the predictive value of a 50% reduction in proteinuria at 6 months. *Nephrol Dial Transplant*. 2013 Sep;28(9):2313-8. doi: 10.1093/ndt/gft201. Epub 2013 Jun 19.
19. Tamirou F, Lauwerys BR, Dall'Era M, et al. A proteinuria cut-off level of 0.7 g/day after 12 months of treatment best predicts long-term renal outcome in lupus nephritis: data from the MAINTAIN Nephritis Trial. *Lupus Sci Med*. 2015 Nov 12;2(1):e000123. doi: 10.1136/lupus-2015-000123. eCollection 2015.
20. Dall'Era M, Cisternas MG, Smilek DE, et al. Predictors of long-term renal outcome in lupus nephritis trials: lessons learned from the Euro-Lupus nephritis cohort. *Arthritis Rheumatol*. 2015 May;67(5):1305-13. doi: 10.1002/art.39026.
21. Ugolini-Lopes MR, Seguro LPC, Castro MXF, et al. Early proteinuria response: a valid real-life situation predictor of long-term lupus renal outcome in an ethnically diverse group with severe biopsy-proven nephritis? *Lupus Sci Med*. 2017 Jun 12;4(1):e000213. doi: 10.1136/lupus-2017-000213. eCollection 2017.
22. Petri M, Orbai AM, Alarcon GS, et al. Derivation and validation of the systemic lupus international collaborating clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2012 Aug;64(8):2677-86. doi: 10.1002/art.34473.
23. Tan EM, Cohen AS, Fries JF, et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1982 Nov;25(11):1271-7. doi: 10.1002/art.1780251101.
24. Fogazzi GB, Saglimbeni L, Banfi G, et al. Urinary sediment features in proliferative and non-proliferative glomerular diseases. *J Nephrol*. 2005 Nov-Dec;18(6):703-10.
25. Yuste C, Gutierrez E, Sevillano AM, et al. Pathogenesis of glomerular haematuria. *World J Nephrol*. 2015 May 6;4(2):185-95. doi: 10.5527/wjn.v4.i2.185.
26. Aringer M, Costenbader K, Daikh D, et al. European League against Rheumatism/American College of rheumatology classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2019 Sep;78(9):1151-1159. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-214819. Epub 2019 Aug 5.
27. Bertsias GK, Tektonidou M, Amoura Z, et al. Joint European League against rheumatism and European renal Association-European dialysis and transplant association (EULAR/ERA-EDTA) recommendations for the management of adult and paediatric lupus nephritis. *Ann Rheum Dis*. 2012 Nov;71(11):1771-82. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-201940. Epub 2012 Jul 31.
28. Hahn BH, McMahon MA, Wilkinson A, et al. American College of rheumatology guidelines for screening, treatment, and management of lupus nephritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012 Jun;64(6):797-808. doi: 10.1002/acr.21664.
29. Bihl GR, Petri M, Fine DM. Kidney biopsy in lupus nephritis: look before you leap. *Nephrol Dial Transplant*. 2006 Jul;21(7):1749-52. doi: 10.1093/ndt/gfl159. Epub 2006 Apr 21.
30. Daniel L, Sichez H, Giorgi R, et al. Tubular lesions and tubular cell adhesion molecules for the prognosis of lupus nephritis. *Kidney Int*. 2001 Dec;60(6):2215-21. doi: 10.1046/j.1523-1755.2001.00055.x.
31. Ferracioli G, Romano G. Renal interstitial cells, proteinuria and progression of lupus nephritis: new frontiers for old factors. *Lupus*. 2008 Jun;17(6):533-40. doi: 10.1177/0961203307088002.

32. Yu F, Wu LH, Tan Y, et al. Tubulointerstitial lesions of patients with lupus nephritis classified by the 2003 International Society of nephrology and renal pathology Society system. *Kidney Int.* 2010 May;77(9):820-9. doi: 10.1038/ki.2010.13. Epub 2010 Feb 24.
33. Hsieh C, Chang A, Brandt D, et al. Predicting outcomes of lupus nephritis with tubulointerstitial inflammation and scarring. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2011 Jun;63(6):865-74. doi: 10.1002/acr.20441.
34. Broder A, Mowrey WB, Khan HN, et al. Tubulointerstitial damage predicts end stage renal disease in lupus nephritis with preserved to moderately impaired renal function: a retrospective cohort study. *Semin Arthritis Rheum.* 2018 Feb;47(4):545-551. doi: 10.1016/j.semarthrit.2017.07.007. Epub 2017 Jul 14.
35. Clark MR, Trotter K, Chang A. The pathogenesis and therapeutic implications of tubulointerstitial inflammation in human lupus nephritis. *Semin Nephrol.* 2015;35:455-64. doi:10.1016/j.semnephrol.2015.08.007
36. Eddy AA. Proteinuria and interstitial injury. *Nephrol Dial Transplant.* 2004 Feb;19(2):277-81. doi: 10.1093/ndt/gfg533.
37. Ronda N, Cravedi P, Benozzi L, et al. Early proinflammatory activation of renal tubular cells by normal and pathologic IgG. *Nephron Exp Nephrol.* 2005;100(2):e77-84. doi: 10.1159/000084573. Epub 2005 Mar 17.
38. Zheng L, Sinniah R, Hsu SIH. Pathogenic role of NF-kappaB activation in tubulointerstitial inflammatory lesions in human lupus nephritis. *J Histochem Cytochem.* 2008 May;56(5):517-29. doi: 10.1369/jhc.7A7368.2008. Epub 2008 Feb 18.
39. Anders HJ. Re-biopsy in lupus nephritis. *Ann Transl Med.* 2018 Nov;6(Suppl 1):S41. doi: 10.21037/atm.2018.09.47.
40. Zickert A, Sundelin B, Svenungsson E, et al. Role of early repeated renal biopsies in lupus nephritis. *Lupus Sci Med.* 2014 Aug 6;1(1):e000018. doi: 10.1136/lupus-2014-000018. eCollection 2014.
41. De Rosa M, Azzato F, Toblli JE, et al. A prospective observational cohort study highlights kidney biopsy findings of lupus nephritis patients in remission who flare following withdrawal of maintenance therapy. *Kidney Int.* 2018 Oct;94(4):788-794. doi: 10.1016/j.kint.2018.05.021. Epub 2018 Jul 23.
42. Malvar A, Pirruccio P, Alberton V, et al. Histologic versus clinical remission in proliferative lupus nephritis. *Nephrol Dial Transplant.* 2017 Aug 1;32(8):1338-1344. doi: 10.1093/ndt/gfv296.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

28.12.2023/05.02.2024/07.02.2024

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.

Никишина Н.Ю. <https://orcid.org/0000-0002-4160-7218>

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

Меснянкина А.А. <https://orcid.org/0000-0001-5411-7317>

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

Столяревич Е.С. <https://orcid.org/0000-0001-5440-4340>

Зеленов В.А. <https://orcid.org/0000-0002-7064-5301>

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

Системная красная волчанка с ювенильным началом: современное состояние проблемы (обзор литературы)

Каледа М.И., Никишина И.П.

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

Больные системной красной волчанкой (СКВ) с ювенильным началом (юСКВ) составляют до 25% всех больных СКВ. Главное отличие юСКВ от СКВ у взрослых состоит в большей роли в ее возникновении генетических факторов, более высокой активности, раннем развитии осложнений и потребности в более агрессивной иммуносупрессивной терапии, что позволяет расценивать дебют заболевания в детском возрасте как особый фенотип СКВ. Актуальность изучения юСКВ определяется вариабельностью ее клинических проявлений и непредсказуемостью течения, трудностью ранней диагностики, быстрым развитием органических повреждений и неблагоприятным жизненным прогнозом.

В статье представлены наиболее значимые с практической точки зрения современные данные о диагностике, классификации, особенностях клинической картины и подходах к терапии юСКВ.

Ключевые слова: системная красная волчанка с ювенильным началом; моногенная волчанка; детский возраст.

Контакты: Мария Игоревна Каледа; kaleda-mi@yandex.ru

Для ссылки: Каледа МИ, Никишина ИП. Системная красная волчанка с ювенильным началом: современное состояние проблемы (обзор литературы). Современная ревматология. 2024;18(2):95–102. DOI: 10.14412/1996-7012-2024-2-95-102

Systemic lupus erythematosus with juvenile onset: current status of the problem (literature review)

Kaleda M.I., Nikishina I.P.

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow
134A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia

Patients with juvenile-onset systemic lupus erythematosus (jSLE) account for up to 25% of all SLE patients. The main difference between jSLE and SLE in adults is the greater role of genetic factors in the pathogenesis, higher activity, earlier development of complications and the need for more aggressive immunosuppressive therapy, which allows us to consider the onset of the disease in childhood as a special phenotype of SLE. The relevance of the study of jSLE arises from the variability of clinical manifestations and the unpredictability of the course, the difficulty of early diagnosis, the rapid development of organ damage and the unfavorable life prognosis.

The article presents the most important modern data on the diagnosis, classification, features of the clinical picture and treatment approaches of jSLE from a practical point of view.

Keywords: systemic lupus erythematosus with juvenile onset; monogenic lupus; childhood.

Contact: Maria Igorevna Kaleda; kaleda-mi@yandex.ru

For reference: Kaleda MI, Nikishina IP. Systemic lupus erythematosus with juvenile onset: current status of the problem (literature review). *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2024;18(2):95–102. DOI: 10.14412/1996-7012-2024-2-95-102

Системная красная волчанка (СКВ) традиционно считается моделью классического аутоиммунного заболевания, характеризующегося большим разнообразием клинических проявлений и вариантов течения, которое у 10–25% пациентов начинается в детском возрасте [1–3]. Распространенность ювенильной СКВ (юСКВ) составляет 1,89–34,1, заболеваемость – 0,36–2,5 случая на 100 тыс. детского населения [4]. У детей белой расы частота юСКВ в 10–15 раз меньше, чем ювенильного идиопатического артрита, тогда как у представителей азиатских народов она сходная [1, 5]. В Европе юСКВ относят к орфанным заболеваниям [6].

Успехи, достигнутые в изучении юСКВ, позволяют расценивать ее как особый фенотип заболевания [3, 7]. Физиологическая эволюция организма в детском возрасте обуславливает значительные отличия в клинической картине, течении и ответе на терапию при юСКВ. Особенно это касается пубертатного периода, когда происходит активное формирование эндокринной системы, завершение формирования сердечно-сосудистой системы, интенсивное созревание центральной нервной системы (ЦНС). Существенное влияние на особенности клинической картины юСКВ оказывает то, что пик развития аутоиммунных нарушений при-

ходится на период, когда преобладание системы врожденного иммунитета сменяется отчетливым доминированием компонентов приобретенного иммунного ответа [4]. Важную роль в развитии СКВ играют гормональные факторы. Так, если в возрасте до 5 лет риск возникновения юСКВ для мальчиков и девочек почти одинаков, то в возрастной группе до 16 лет распространенность заболевания в 4–5 раз выше среди девочек, а соотношение взрослых женщин и мужчин с СКВ составляет 10:1 [8].

Пик заболеваемости юСКВ приходится на 12–14 лет [4, 7, 8]. Случаи дебюта заболевания в возрасте до 5 лет встречаются очень редко [1, 7, 8].

Семейные кластеры, относительно высокая частота СКВ у монозиготных близнецов и менее благоприятный прогноз заболевания у лиц африканского или азиатского происхождения, независимо от их текущего местоположения, указывают на ключевую роль генетической предрасположенности в развитии СКВ [8, 9]. Вклад наследственных факторов в особенности фенотипа СКВ составляет более 40% [10]. Риск возникновения не только СКВ, но и других аутоиммунных заболеваний существенно повышен у родственников 1-й степени родства пациентов с СКВ [10]. Показано, что распределение больных юСКВ по половому признаку отличается от такового у взрослых пациентов с СКВ и что при ювенильном начале, особенно в случае очень раннего возникновения заболевания, наблюдаются более тяжелые фенотипы. Эти данные позволяют предположить, что генетические факторы при юСКВ имеют более существенное значение, чем при СКВ у взрослых [4, 8].

Изучение генетической архитектуры заболевания в последние годы выявило явные различия в патофизиологии юСКВ и СКВ у взрослых [4, 7, 8, 11]. Доказана центральная роль в патогенезе СКВ аутореактивных В-клеток и интерферона (ИФН) типа I при неполном ответе на препараты, воздействующие на эти пути, что подтверждает гетерогенность механизмов развития заболевания, в том числе при ювенильном начале [7, 12]. В связи с этим приоритетными направлениями являются исследование патогенеза СКВ, в частности при ювенильном дебюте, а также поиск прогностических биомаркеров [11–15].

Фенотип пациентов с юСКВ, как правило, отличается более агрессивным течением, большей частотой гемолитической анемии, поражения почек и ЦНС, общей высокой активностью заболевания [7, 16]. Лидирующие позиции при изучении юСКВ по-прежнему занимает люпус-нефрит с учетом его высокой значимости для прогноза [13]. Частота люпус-нефрита у детей выше, чем у взрослых [7], и достигает 48–82% [1, 17]. По данным Т.С. Нсу и соавт. [18], у 41,7% пациентов с юСКВ, не имевших признаков почечного поражения в дебюте, в последующем развивался люпус-нефрит, медиана продолжительности заболевания до появления почечной симптоматики составляла 4,28 [0,8; 12,1] года. В качестве факторов риска в этом исследовании выделены стойкое значительное повышение уровня антител к нативной ДНК и СОЭ. У 25 до 60% пациентов с юСКВ нефрит имеет рецидивирующее течение, частота формирования хронической болезни почек достигает 29,5% [19]. Летальность при люпус-нефрите у детей составляет до 9% [17]. В последние годы повышенный интерес исследователей вызывают и такие клинические проявления юСКВ, как нейропсихические нарушения и формирующийся когнитивный дефицит [13, 20–

22]. Согласно данным литературы, при юСКВ нейролюпус имеет более высокую распространенность (15–95%) и протекает агрессивнее, чем при СКВ у взрослых [1, 21].

Спектр клинических проявлений, иммунологическая характеристика, активность юСКВ различаются в разных возрастных группах в зависимости от пола, возраста начала и этнической принадлежности [23–26].

В настоящее время с учетом доказанной существенно большей значимости генетических факторов и дефектов системы врожденного иммунитета активно обсуждается реклассификация юСКВ по воспалительному спектру — от аутовоспаления до аутоиммунитета [8], которая включает в том числе различные варианты моногенной волчанки, рассматриваемые в основном как специфическая проблема детского возраста, в отличие от классического варианта СКВ, имеющего полигенный тип наследования. Многочисленные генетические варианты, связанные с повышенной восприимчивостью к волчанке, были идентифицированы с помощью общегеномных ассоциативных исследований (Genome-Wide Association Studies, GWAS) [9, 27]. Имеются данные о том, что более 100 локусов связаны с восприимчивостью к полигенной (неменделевской) волчанке, и значительное число моногенных вариантов СКВ и волчаночноподобных синдромов (около 36) описаны благодаря совершенствованию новых методов секвенирования, с помощью которых можно идентифицировать редкие генетические вариации по всему геному [9, 27–29]. По сравнению с СКВ у взрослых юСКВ характеризуется большей вероятностью носительства новых/редких высокопенетрантных вариантов, связанных с менделевской волчанкой, или аллелей предрасположенности к СКВ с низкой пенетрантностью, эффект которых может суммироваться [30]. Важное значение в патогенезе СКВ имеют повышенная экспрессия генов, регулируемых ИФН типа I, дефекты в системе комплемента, дефекты апоптоза и активированные аутореактивные В-клетки [4, 12, 27, 30].

Моногенная волчанка — вариант заболевания, обычно дебютирующий в раннем возрасте, чаще у детей младше 5 лет, с тяжелыми клиническими проявлениями, нередко с поражением ЦНС, быстрым накоплением органических повреждений, которые связаны с дефектом в определенном гене, запускающем механизм образования аутоантител с формированием фенотипа, характерного для СКВ [27, 30, 31]. Как частный случай кровное родство представляет собой значительный фактор риска развития моногенной волчанки и должно учитываться у пациентов с семейными случаями СКВ [31]. Хотя больные моногенной волчанкой составляют лишь небольшую часть пациентов с СКВ (7–13%), ее изучение значительно расширяет представление о причинах и механизмах развития заболевания в целом, а также о потенциальных стратегиях лечения [29, 32]. При этой редкой форме заболевания в первую очередь описаны мутации в генах, кодирующих путь комплемента [30]. Помимо дефицита комплемента, подавляющее большинство дефектов отдельных генов, которые приводят к моногенной волчанке, относятся к категории интерферопатий типа I [27, 30]. Дисбаланс опосредованных ИФН иммунных реакций обуславливает клинические особенности болезней, классифицируемых как интерферопатии в рамках аутовоспалительных заболеваний, которые перекрываются с СКВ (overlap между аутоиммунитетом и аутовоспалением) [33, 34]. Кроме этих вариантов моногенной волчанки, описаны варианты, вызванные де-

фектами генов, которые влияют на пути адаптивного иммунитета, включая апоптоз лимфоцитов и контрольные точки развития В- и Т-клеток, а также дефекты генов, ответственных за метаболизм [34, 35].

Другим важным моментом, чаще связанным с ювенильным дебютом СКВ, является возможность перекреста между аутоиммунитетом и первичными иммунодефицитами (ПИД). Факторы риска полигенных ревматических заболеваний часто ассоциированы с теми же генами, что и мутации, приводящие к ПИД [34, 36, 37]. В настоящее время доказана возможность одновременного наличия ПИД и аутоиммунных нарушений, в том числе СКВ [38]. По современным данным, около 18% пациентов с моногенными иммунодефицитами имеют аутоиммунные нарушения, проявляющиеся в возрасте до 6 лет и в подавляющем большинстве случаев предшествующие верификации диагноза иммунодефицита [39].

Современные достижения в изучении клинических проявлений, вариантов течения, спектра аутоантител, генетической архитектуры и патогенеза аутоиммунных заболеваний позволили сформулировать концепцию полиаутоиммунитета с возможностью наличия нескольких аутоиммунных заболеваний у одного пациента, в том числе у пациента с юСКВ [40, 41]. В исследовании С. Malagun и соавт. [42] среди 313 детей, имевших сочетание нескольких аутоиммунных заболеваний, самую многочисленную группу (42,8%) составили больные юСКВ. Наиболее часто с юСКВ сочетались антифосфолипидный синдром (АФС), аутоиммунный тиреоидит и синдром Шегрена. В работе D.N. Setoue и соавт. [43] тиреоидит Хашимото и АФС имели по 29% детей с юСКВ, аутоиммунный гепатит — 18%, сахарный диабет 1-го типа — 15,9%. Наличие двух аутоиммунных заболеваний в этом исследовании зафиксировано у 9,8% пациентов, более двух — у 0,7%, полиаутоиммунное состояние характеризовалось меньшим числом критериев SLICC (Systemic Lupus International Collaborating Clinics), большей частотой АФС и меньшей частотой поражения почек.

Значительная неоднородность пациентов с юСКВ и люпус-подобными фенотипами по клинической картине, спектру аутоантител, вариантам течения существенно усложняет диагностику. Предложенные в 2019 г. новые классификационные критерии СКВ EULAR/ACR (American College of Rheumatology / European Alliance of Associations for Rheumatology) демонстрируют высокую чувствительность и специфичность при СКВ у взрослых, однако не вполне применимы в педиатрической практике [4, 44]. На сегодняшний день, по данным большинства исследователей, наиболее приемлемыми по соотношению чувствительности и специфичности для педиатрической ревматологии признаны критерии SLICC 2012 г. [45–47]. Однако нельзя обойти вниманием исследование S.M. Al-Maouf и соавт. [48], в котором 89,8% пациентов с моногенной волчанкой соответствовали критериям EULAR/ACR 2019 г. Как сообщают эти авторы, чувствительность указанных критериев для моногенной волчанки оказалась 89,9%, специфичность — 87,6%. В то же время большинство исследователей мотивируют меньшую приемлемость данных критериев для детей именно возможной негативностью по антинуклеарному фактору у ряда пациентов с юСКВ, которую чаще объясняют вероятным наличием у них моногенной волчанки.

Прогноз при юСКВ, включая долгосрочную выживаемость и исходы люпус-нефрита, существенно хуже, чем при

СКВ у взрослых [1, 17, 49, 50]. Оценка качества жизни, связанного со здоровьем, демонстрирует значительно более низкие показатели у пациентов с юСКВ, особенно в отношении физической активности [1, 2, 44]. Данные о возможности достижения и поддержания ремиссии при юСКВ существенно различаются, однако в целом продолжительную ремиссию удается сохранить у небольшой доли пациентов. В работе E.M.D. Smith и соавт. [51], которые анализировали результаты обследования 430 пациентов в Великобритании с медианой продолжительности юСКВ 2,0 [0,7; 4,0] года, низкая активность заболевания была достигнута в 67% случаев, медикаментозная ремиссия — в 61%, полная ремиссия с отменой всей терапии — в 21%. Однако в течение наблюдения только у 18% больных сохранился статус медикаментозной ремиссии и у 7% — полной ремиссии. Согласно данным Y.C. Chen и соавт. [52], из 226 пациентов с юСКВ только у 3,5% достигнута полная ремиссия, у 15,5% — клиническая ремиссия без использования глюкокортикоидов (ГК), а у 41,2% — ремиссия на фоне лечения ГК [52]. Продолжительная ремиссия более 5 лет сохранялась лишь у трети пациентов, получавших терапию низкими дозами ГК. У большинства пациентов с юСКВ наблюдаются более высокая частота органных повреждений, более низкое качество жизни и социальной адаптации после достижения 18-летнего возраста [53]. Летальность при юСКВ в 3–6 раз выше, чем при СКВ у взрослых [4, 16]. Одними из наиболее частых причин летальных исходов считаются инфекционные осложнения, развитие синдрома активации макрофагов [1]. Существенной проблемой является формирование необратимых органных повреждений, таких как остеопороз с повышенным риском переломов, аваскулярные некрозы, хроническая болезнь почек, кардиоваскулярные и цереброваскулярные осложнения, катаракта [1, 7]. Риск развития необратимых органных повреждений при юСКВ существенно снижается при достижении низкой активности заболевания или ремиссии [51].

В соответствии с имеющимися рекомендациями для определения активности юСКВ сегодня используются те же шкалы, что и у взрослых пациентов [54]. При оценке повреждения у детей, в отличие от взрослых, учитывается также задержка роста и полового развития [55].

В современных исследованиях юСКВ большое внимание уделяется реализации концепции «Лечение до достижения цели» (Treat-to-Target, T2T). С целью улучшения лечения юСКВ посредством использования стратегии T2T с внедрением структурированного подхода к терапии была создана исследовательская программа «TARGET LUPUS» [51]. Наиболее реалистичной целью лечения юСКВ считается низкая активность заболевания [51, 56, 57]. На возможность ее достижения существенно влияют поражение почек, снижение уровня С3-компонента комплемента, лимфопения [51, 57]. По данным S. Bao и соавт. [58], прогностически благоприятной для уменьшения риска обострения при юСКВ является отрицательная сероконверсия таких показателей, как антитела к антигену Смита и антитела к рибонуклеопротеину, высокие титры которых ассоциируются с люпус-нефритом и поражением ЦНС.

В 2017 г. международной комиссией экспертов — участников проекта SHARE (Single Hub and Access point for paediatric Rheumatology in Europe) были опубликованы консенсусные рекомендации по диагностике и лечению юСКВ, включая общие рекомендации, отдельно рекомендации для люпус-нефрита, а также АФС [54, 59, 60]. Это было пред-

принято для решения проблемы неоднородности практических рекомендаций, используемых при ведении пациентов с юСКВ, вызванной главным образом отсутствием надежных исследований для создания доказательной базы. Всего для лечения юСКВ разработано пять рекомендаций по лечению в целом, 20 — для люпус-нефрита и 8 — для АФС у детей.

ГК по-прежнему являются частью стандартной терапии СКВ, в том числе с ювенильным началом, поскольку помогают быстро достичь контроля над активностью заболевания [1, 4, 54, 61, 62]. Однако длительное лечение ГК может сопровождаться значительными неблагоприятными реакциями, особенно при высоких кумулятивных дозах [4, 63, 64]. Таким образом, снижение дозы ГК — одна из первостепенных задач лечения СКВ [64]. По мнению ряда авторов, хорошим стероидсберегающим эффектом обладает гидроксихлорохин (ГКХ), который признан важной составляющей схемы лечения юСКВ [8, 63, 65] и вошел в международные и отечественные рекомендации по лечению этого заболевания [54, 61]. По данным J.S. Massias и соавт. [26], 91–93% пациентов с юСКВ получают ГКХ, что может быть обусловлено, помимо стероидсберегающего эффекта, такими его свойствами, как снижение концентрации липидов в крови, уменьшение риска развития тромбоваскулярных осложнений, стероидного диабета, а также наличием гепатопротективного действия [4, 8, 63]. У пациентов с юСКВ, длительно получающих ГКХ, отмечены и более низкие значения индекса повреждения SLICC по сравнению с теми, кто не использовал данный препарат [2, 4, 66].

Важной составляющей лечения юСКВ являются синтетические базисные противовоспалительные препараты, выбор препарата этой группы зависит от ведущих проявлений заболевания [4, 54, 61]. В последние годы появились данные о равнозначной эффективности при высокой активности юСКВ, в том числе при люпус-нефрите, микофенолата мифетилата (ММФ) и циклофосфамида [4, 7, 67]. H.I. Brunner и соавт. [68] отмечают, что при юСКВ ММФ назначается чаще, чем у взрослых. Согласно результатам этого исследования, у детей, в отличие от взрослых, значимо чаще применяется комбинация различных препаратов (мультиадресная терапия) [4], что подтверждается данными и других авторов. Так, Y. Мао и соавт. [69] продемонстрировали высокую эффективность лечения ММФ в сочетании с ингибиторами кальциневрина: на фоне такой терапии ремиссия достигнута у 11 детей с рецидивирующим нефритом.

Исследования последних десятилетий способствовали более глубокому пониманию механизмов иммунопатогенеза СКВ, что стало теоретическим фундаментом для разработки новых схем терапии с применением генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП). С учетом данных о фундаментальной роли патологической активации В-клеток в патогенезе СКВ особый интерес представляет разработка препаратов, специфически модулирующих функцию или вызывающих истощение (depletion) В-клеток и плазматических клеток [70, 71].

Подавляющее большинство исследований, посвященных практическим аспектам анти-В-клеточной терапии, связано с изучением эффективности и безопасности ритуксимаба (РТМ), моноклонального химерного антитела к CD20-антигену [72]. Несмотря на отсутствие зарегистрированных показаний в педиатрической практике, за исключением гранулематоза с полиангиитом и микроскопиче-

ского полиангиита у детей в возрасте 2 лет и старше, РТМ используется при юСКВ, при этом отмечены его высокая эффективность и хороший профиль безопасности [73–75]. Имеются сообщения об успешном применении при юСКВ, в том числе при моногенной волчанке, офатумумаба, полноклеточного гуманизированного моноклонального антитела к CD20-антигену [76, 77]. Наряду с деплецией В-клеток блокада их активности может быть достигнута с помощью ингибирования активности стимулятора В-лимфоцитов (В-lymphocyte stimulator, ВLyS) рекомбинантным человеческим моноклональным антителом — белимумабом (БЛМ) [78, 79]. Препарат связывает и таким образом нейтрализует растворимый ВLyS, что приводит к устранению блокирования апоптоза, подавлению пролиферации и дифференцировки аутореактивных В-клеток в плазматические клетки, продуцирующие аутоантитела [65, 79]. БЛМ был первым препаратом, целенаправленно созданным для лечения СКВ и получившим в 2011 г. одобрение сначала FDA (Food and Drug Administration) в США, а затем и во многих странах, включая Российскую Федерацию [76, 77]. В 2019 г. БЛМ зарегистрирован для лечения СКВ в педиатрической практике, в том числе в нашей стране, на основании результатов международного рандомизированного клинического исследования PLUTO [80]. Препарат продемонстрировал хорошую эффективность в отношении слизисто-кожных проявлений СКВ, поражения суставов, тромбоцитопении, а также при необходимости более быстрого снижения дозы пероральных ГК [65, 79, 81]. В исследовании J.S. Hui-Yuen и соавт. [81] у 35% пациентов с юСКВ пероральные ГК были отменены через 6 мес после начала терапии БЛМ. Имеются отдельные сообщения о том, что у пациентов, получающих БЛМ, сохраняется низкая активность заболевания при использовании меньших доз ГКХ и цитостатиков, это, безусловно, также важно и для профилактики осложнений комбинированной терапии [65]. Препарат имеет хороший профиль безопасности [78, 80, 81].

Другим важным направлением лечения СКВ, в том числе с ювенильным началом, стало изучение нарушения регуляции передачи сигналов ИФН типа I, которое наблюдается у многих пациентов с СКВ и коррелирует с тяжестью заболевания, что делает ИФН типа I терапевтически значимой мишенью [82]. Препарат анифролмаб, гуманизированное моноклональное антитело к рецептору ИФН типа I, в настоящее время не зарегистрирован по педиатрическим показаниям, однако имеются отдельные наблюдения его эффективного применения в клинической практике у детей [83].

Хороший потенциал в терапии юСКВ, в том числе при ее генетически детерминированном варианте, демонстрируют ингибиторы Янус-киназ [84–86].

Начавшись в детском возрасте, СКВ сопровождает пациентов на протяжении всей жизни. При этом необходимо учитывать, что юСКВ по-прежнему трудно диагностировать из-за значительной гетерогенности клинических проявлений. По сравнению с СКВ у взрослых юСКВ имеет более агрессивное течение, большую активность как при манифестации, так и с течением времени, что приводит к большей вероятности возникновения необратимых органических повреждений, большей инвалидизации и смертности. Пациентам с юСКВ приходится сталкиваться с непредсказуемым рецидивирующим ремиттирующим заболеванием во время полового созревания, и без того непростого периода жизни,

когда большое значение придается внешнему виду, а адекватная самооценка и идентичность еще не развиты, навыки принятия самостоятельных решений не сформированы. Признание этих специфических проблем способствует оптимальному лечению юСКВ.

К оказанию помощи больным юСКВ должны привлекаться не только ревматологи, но и врачи других специальностей, а также психологи и социальные педагоги, при этом важен индивидуальный подход к ведению пациентов.

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

- Levy DM, Kamphuis S. Systemic Lupus Erythematosus in Children and Adolescents. *Pediatr Clin North Am*. 2012 Apr;59(2):345-64. doi: 10.1016/j.pcl.2012.03.007.
- Groot N, Shaikhani D, Teng YKO, et al. Long-Term Clinical Outcomes in a Cohort of Adults With Childhood-Onset Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheumatol*. 2019 Feb;71(2):290-301. doi: 10.1002/art.40697.
- Асеева ЕА, Ли́ла АМ, Соловьёв СК и др. Клинико-иммунологические фенотипы системной красной волчанки, выделенные на основании кластерного анализа данных 400 пациентов ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой». *Современная ревматология*. 2022;16(5):13-21. [Aseeva EA, Lila AM, Solov'ev SK, et al. Clinical and immunological phenotypes of systemic lupus erythematosus, identified based on cluster analysis of data from 400 patients from V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2022; 16(5):13-21. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2022-5-13-21
- Smith EMD, Lythgoe H, Midgley A, et al. Juvenile-onset systemic lupus erythematosus: Update on clinical presentation, pathophysiology and treatment options. *Clin Immunol*. 2019 Dec;209:108274. doi: 10.1016/j.clim.2019.108274. Epub 2019 Oct 31.
- Huang JL, Yao TC, See LC. Prevalence of pediatric systemic lupus erythematosus and juvenile chronic arthritis in a Chinese population: a nation-wide prospective population-based study in Taiwan. *Clin Exp Rheumatol*. 2004 Nov-Dec;22(6):776-80.
- Series OR. List of rare diseases and synonyms listed in alphabetical order: orphanet, 2021. http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/List_of_rare_diseases_in_alphabetical_order.pdf
- Alexander T, Hedrich CM. Systemic lupus erythematosus – Are children miniature adults? *Clin Immunol*. 2022 Jan;234:108907. doi: 10.1016/j.clim.2021.108907. Epub 2021 Dec 8.
- Hedrich CM, Smith EMD, Beresford MW. Juvenile-onset systemic lupus erythematosus (JSLE) – Pathophysiological concepts and treatment options. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2017 Aug;31(4):488-504. doi: 10.1016/j.berh.2018.02.001. Epub 2018 Mar 1.
- Kwon YC, Chun S, Kim K, Mak A. Update on the Genetics of Systemic Lupus Erythematosus: Genome-Wide Association Studies and Beyond. *Cells*. 2019 Sep 30;8(10):1180. doi: 10.3390/cells8101180.
- Kuo CF, Grainge MJ, Valdes AM, et al. Familial Aggregation of Systemic Lupus Erythematosus and Coaggregation of Autoimmune Diseases in Affected Families. *JAMA Intern Med*. 2015 Sep;175(9):1518-26. doi: 10.1001/jamainternmed.2015.3528.
- Stestan M, Kifer N, Arsov T, et al The Role of Genetic Risk Factors in Pathogenesis of Childhood-Onset Systemic Lupus Erythematosus. *Curr Issues Mol Biol*. 2023 Jul 17;45(7):5981-6002. doi: 10.3390/cimb45070378.
- Caielli S, Wan Z, Pascual V. Systemic Lupus Erythematosus Pathogenesis: Interferon and Beyond. *Annu Rev Immunol*. 2023 Apr 26;41:533-560. doi: 10.1146/annurev-immunol-101921-042422. Epub 2023 Feb 28.
- Ardoin SP, Daly RP, Merzoug L, et al; Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance and Lupus Foundation of America. Research priorities in childhood-onset lupus: results of a multidisciplinary prioritization exercise. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2019 Jul 1;17(1):32. doi: 10.1186/s12969-019-0327-4.
- Yu H, Nagafuchi Y, Fujio K. Clinical and Immunological Biomarkers for Systemic Lupus Erythematosus. *Biomolecules*. 2021 Jun 22;11(7):928. doi: 10.3390/biom11070928.
- Li H, Wang T, Li B, et al. Bioinformatic analysis of immune-related transcriptome affected by IFIT1 gene in childhood systemic lupus erythematosus. *Transl Pediatr*. 2023 Aug 30;12(8):1517-1526. doi: 10.21037/tp-23-365. Epub 2023 Aug 21.
- Ambrose N, Morgan TA, Galloway J, et al; UK JSLE Study Group. Differences in disease phenotype and severity in SLE across age groups. *Lupus*. 2016 Dec;25(14):1542-1550. doi: 10.1177/0961203316644333
- Oni L, Wright RD, Marks S, et al. Kidney outcomes for children with lupus nephritis. *Pediatr Nephrol*. 2021 Jun;36(6):1377-1385. doi: 10.1007/s00467-020-04686-1
- Hsu TC, Yang YH, Wang LC, et al. Risk factors for subsequent lupus nephritis in patients with juvenile-onset systemic lupus erythematosus: a retrospective cohort study. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2023 Mar 24;21(1):28. doi: 10.1186/s12969-023-00806-x
- Chan EY, Lai FF, Ma AL, Chan TM. Managing Lupus Nephritis in Children and Adolescents. *Paediatr Drugs*. 2023 Dec 20. doi: 10.1007/s40272-023-00609-3.
- Online ahead of print.
- Appenzeller S, Pereira DR, Julio PR, et al. Neuropsychiatric manifestations in childhood-onset systemic lupus erythematosus. *Lancet Child Adolesc Health*. 2022 Aug;6(8):571-581. doi: 10.1016/S2352-4642(22)00157-2.
- Natoli V, Charras A, Hahn G, Hedrich CM. Neuropsychiatric involvement in juvenile-onset systemic lupus erythematosus (JSLE). *Mol Cell Pediatr*. 2023 Aug 9;10(1):5. doi: 10.1186/s40348-023-00161-7.
- Каледá МИ, Никишина ИП, Глухова СИ, Степаненко НЮ. Нейропсихические нарушения при ювенильном дебюте системной красной волчанки: результаты ретроспективного исследования. 2020;58(2):171-177. [Kaleda MI, Nikishina IP, Glukhova SI, Stepanenko NYu. Neuropsychic disorders in the juvenile onset of systemic lupus erythematosus: the results of a retrospective study. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2020;58(2): 171-177. (In Russ.)].
- Hiraki LT, Benseal SM, Tyrrell PN, et al. Ethnic differences in pediatric systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 2009 Nov;36(11):2539-46. doi: 10.3899/jrheum.081141. Epub 2009 Oct 15.
- Watson L, Leone V, Pilkington C, et al; UK Juvenile-Onset Systemic Lupus Erythematosus Study Group. Disease activity, severity, and damage in the UK Juvenile-Onset Systemic Lupus Erythematosus Cohort. *Arthritis Rheum*. 2012 Jul;64(7):2356-65. doi: 10.1002/art.34410.
- Massias JS, Smith EMD, Al-Abadi E, et al. Clinical and laboratory characteristics in juvenile-onset systemic lupus erythematosus across age groups. *Lupus*. 2020 Apr;29(5):474-481. doi: 10.1177/0961203320909156. Epub 2020 Mar 31.
- Massias JS, Smith EM, Al-Abadi E, et al. Clinical and laboratory phenotypes in juvenile-onset Systemic Lupus Erythematosus across ethnicities in the UK. *Lupus*. 2021 Apr;30(4):597-607. doi: 10.1177/0961203320984251. Epub 2021 Jan 7.
- Alperin JM, Ortiz-Fernandez L, Sawalha AH. Monogenic Lupus: A Developing Paradigm of Disease. *Front Immunol*. 2018 Oct 30;9:2496. doi: 10.3389/fimmu.2018.02496. eCollection 2018.
- Harley ITW, Sawalha AH. Systemic lupus erythematosus as a genetic disease. *Clin Immunol*. 2022 Mar;236:108953. doi: 10.1016/j.clim.2022.108953

29. Misztal MC, Liao F, Couse M, et al. Genome-Wide Sequencing Identified Rare Genetic Variants for Childhood-Onset Monogenic Lupus. *J Rheumatol*. 2023 May;50(5):671-675. doi: 10.3899/jrheum.220513. Epub 2022 Nov 15.
30. Demirkaya E, Sahin S, Romano M, et al. New Horizons in the Genetic Etiology of Systemic Lupus Erythematosus and Lupus-Like Disease: Monogenic Lupus and Beyond. *J Clin Med*. 2020 Mar 5;9(3):712. doi: 10.3390/jcm9030712.
31. Al-Mayouf SM, Alkhars F, AlSaleem A. Phenotype and disease course differences in monogenic and sporadic childhood lupus. *Lupus*. 2023 Nov;32(13):1548-1554. doi: 10.1177/09612033231211065. Epub 2023 Oct 25.
32. Belot A, Rice GI, Omarjee SO, et al; FREX Consortium; GENIAL Investigators; UK JSLE Study Group. Contribution of rare and predicted pathogenic gene variants to childhood-onset lupus: a large, genetic panel analysis of British and French cohorts. *Lancet Rheumatol*. 2020 Feb;2(2):e99-e109. doi: 10.1016/S2665-9913(19)30142-0. Epub 2020 Jan 13.9
33. Kim H, Sanchez GA, Goldbach-Mansky R. Insights from Mendelian Interferonopathies: Comparison of CANDLE, SAVI with AGS, Monogenic Lupus. *J Mol Med (Berl)*. 2016 Oct;94(10):1111-1127. doi: 10.1007/s00109-016-1465-5. Epub 2016 Sep 27.
34. Nigrovic PA, Lee PY, Hoffman HM. Monogenic autoinflammatory disorders: Conceptual overview, phenotype, and clinical approach. *J Allergy Clin Immunol*. 2020 Nov;146(5):925-937. doi: 10.1016/j.jaci.2020.08.017.
35. Sandling JK, Pucholt P, Hultin Rosenberg L, et al. Molecular pathways in patients with systemic lupus erythematosus revealed by gene-centred DNA sequencing. *Ann Rheum Dis*. 2021 Jan;80(1):109-117. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-218636
36. Al-Mayouf SM, Alreefi HA, Alsinan TA, et al. Lupus manifestations in children with primary immunodeficiency diseases: Comprehensive phenotypic and genetic features and outcome. *Mod Rheumatol*. 2021 Nov;31(6):1171-1178. doi: 10.1080/14397595.2021.1886627. Epub 2021 Feb 22.
37. Sawada T, Fujimori D, Yamamoto Y. Systemic lupus erythematosus and immunodeficiency. *Immunol Med*. 2019 Mar;42(1):1-9. doi: 10.1080/25785826.2019.1628466. Epub 2019 Jun 17.
38. Hoyt KJ, Chatila TA, Notarangelo LD, et al. The immunologic features of patients with early-onset and polyautoimmunity. *Clin Immunol*. 2020 Feb;211:108326. doi: 10.1016/j.clim.2019.108326. Epub 2019 Dec 12.
39. Sharifinejad N, Azizi G, Chavoshzadeh Z, et al. Autoimmunity in monogenic combined immune deficiencies with associated or syndromic features. *Front Immunol*. 2022 Dec 5;13:1023127. doi: 10.3389/fimmu.2022.1023127. eCollection 2022.
40. Li YR, Li J, Zhao SD, et al. Meta-analysis of shared genetic architecture across ten pediatric autoimmune diseases. *Nat Med*. 2015 Sep;21(9):1018-27. doi: 10.1038/nm.3933. Epub 2015 Aug 24.
41. Molano-Gonzalez N, Rojas M, Monsalve DM, et al. Cluster analysis of autoimmune rheumatic diseases based on autoantibodies. New insights for polyautoimmunity. *J Autoimmun*. 2019 Mar;98:24-32. doi: 10.1016/j.jaut.2018.11.002. Epub 2018 Nov 17.
42. Malagyn C, Gomez MDP, Mosquera C, et al. Juvenile polyautoimmunity in a rheumatology setting. *Autoimmun Rev*. 2019 Apr;18(4):369-381. doi: 10.1016/j.autrev.2018.11.006. Epub 2019 Feb 14.
43. Setoue DN, Pitta AC, Fiorot FJ, et al; Brazilian Childhood-onset Systemic Lupus Erythematosus Group. Symptomatic polyautoimmunity at diagnosis of 1463 childhood-onset lupus: A Brazilian multicenter study. *Autoimmun Rev*. 2018 Aug;17(8):836-839. doi: 10.1016/j.autrev.2018.03.009. Epub 2018 Jun 7.
44. Lythgoe H, Lj M, Hedrich CM, Aringer M. Classification of systemic lupus erythematosus in children and adults. *Clin Immunol*. 2022 Jan;234:108898. doi: 10.1016/j.clim.2021.108898. Epub 2021 Nov 29.
45. Batu ED, Akca UK, Kisaarslan AP, et al. The Performances of the ACR 1997, SLICC 2012, and EULAR/ACR 2019 Classification Criteria in Pediatric Systemic Lupus Erythematosus. *J Rheumatol*. 2021 Jun;48(6):907-914. doi: 10.3899/jrheum.200871. Epub 2020 Nov 15.
46. Chang LS, Huang PY, Kuo HC, et al. Diagnostic accuracy of the American College of Rheumatology-1997, the Systemic Lupus International Collaborating Clinics-2012, and the European League Against Rheumatism-2019 criteria for juvenile systemic lupus erythematosus: A systematic review and network meta-analysis. *Autoimmun Rev*. 2022 Sep;21(9):103144. doi: 10.1016/j.autrev.2022.103144. Epub 2022 Jul 13.
47. Ohara A, Iwata N, Sugiura S, et al. Evaluation of the European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology-2019 classification criteria in patients with childhood-onset systemic lupus erythematosus: a single-center retrospective study. *Clin Rheumatol*. 2022 Aug;41(8):2483-2489. doi: 10.1007/s10067-022-06138-7. Epub 2022 Apr 4.
48. Al-Mayouf SM, Akbar L, Abdwani R, et al. Performance of the EULAR/ACR 2019 classification criteria for systemic lupus erythematosus in monogenic lupus. *Clin Rheumatol*. 2022 Sep;41(9):2721-2727. doi: 10.1007/s10067-022-06209-9. Epub 2022 May 19.
49. Brunner HI, Huggins J, Klein-Gitelman MS. Pediatric SLE-towards a comprehensive management plan. *Nat Rev Rheumatol*. 2011 Apr;7(4):225-33. doi: 10.1038/nrrheum.2011.15. Epub 2011 Mar 8.
50. Aragon E, Resontoc LP, Chan YH, et al. Long-term outcomes with multi-targeted immunosuppressive protocol in children with severe proliferative lupus nephritis. *Lupus*. 2016 Apr;25(4):399-406. doi: 10.1177/0961203315615220. Epub 2015 Nov 3.
51. Smith EMD, Tharmaratnam K, Al-Abadi E, et al. Attainment of low disease activity and remission targets reduces the risk of severe flare and new damage in childhood lupus. *Rheumatology (Oxford)*. 2022 Aug 3;61(8):3378-3389. doi: 10.1093/rheumatology/keab915.
52. Chen YC, Hsu CY, Tsai MC, et al. Remission and long-term remission of pediatric-onset systemic lupus erythematosus. *Front Pediatr*. 2023 Oct 27;11:1272065. doi: 10.3389/fped.2023.1272065. eCollection 2023.
53. Falcini F, Nacci F. Systemic lupus erythematosus in the young: the importance of a transition clinic. *Lupus*. 2007;16(8):613-7. doi: 10.1177/0961203307078973.
54. Groot N, de Graeff N, Avcin T, et al. European evidence-based recommendations for diagnosis and treatment of childhood-onset systemic lupus erythematosus: the SHARE initiative. *Ann Rheum Dis*. 2017 Nov;76(11):1788-1796. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210960. Epub 2017 Jun 19.
55. Gutierrez-Suarez R, Ruperto N, Gastaldi R, et al. A proposal for a pediatric version of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index based on the analysis of 1,015 patients with juvenile-onset systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2006 Sep;54(9):2989-96. doi: 10.1002/art.22048.
56. Ozturk K, Caglayan S, Tanatar A, et al; PeRA-Research Group. Low disease activity state in juvenile-onset systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2021 Nov;30(13):2144-2150. doi: 10.1177/09612033211054399. Epub 2021 Nov 1.
57. Na Nakorn K, Piyaphanee N, Sukharomana M, et al. Outcomes of achieving lupus low disease activity state and damage accrual in childhood-onset systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol*. 2023 Jun;42(6):1655-1664. doi: 10.1007/s10067-023-06533-8. Epub 2023 Feb 13.
58. Bao S, Huang H, Jin Y, et al. Autoantibody-based subgroups and longitudinal seroconversion in juvenile-onset systemic lupus erythematosus. *Lupus Sci Med*. 2023 Apr;10(1):e000834. doi: 10.1136/lupus-2022-000834.
59. Groot N, de Graeff N, Marks SD, et al. European evidence-based recommendations for the diagnosis and treatment of childhood-onset lupus nephritis: the SHARE initiative. *Ann Rheum Dis*. 2017 Dec;76(12):1965-1973. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211898. Epub 2017 Sep 6.
60. Groot N, de Graeff N, Avcin T, et al.

- European evidence-based recommendations for diagnosis and treatment of paediatric anti-phospholipid syndrome: the SHARE initiative. *Ann Rheum Dis.* 2017 Oct;76(10):1637-1641. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-211001. Epub 2017 May 4.
61. Алексеева ЕИ, Дворяковская ТМ, Никишина ИП и др. Системная красная волчанка: клинические рекомендации. Часть 2. Вопросы современной педиатрии. 2018;17(2):110-25.
- [Aleksееva EI, Dvoryakovskaya TM, Nikishina IP, et al. Systemic lupus erythematosus: clinical recommendations. Part 2. *Voprosy sovremennoi pediatrii.* 2018;17(2):110-25. (In Russ.)].
62. Fanouriakis A, Kostopoulou M, Alunno A, et al. 2019 update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* 2019 Jun;78(6):736-745. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215089. Epub 2019 Mar 29.
63. Trindade VC, Carneiro-Sampaio M, Bonfa E, Silva CA. An Update on the Management of Childhood-Onset Systemic Lupus Erythematosus. *Paediatr Drugs.* 2021 Jul;23(4):331-347. doi: 10.1007/s40272-021-00457-z. Epub 2021 Jul 10.
64. Hammam N, Evans M, Bell CF, et al. Evaluating the Use of Glucocorticoids Among Belimumab-Treated Patients With Systemic Lupus Erythematosus in Real-World Settings Using the Rheumatology Informatics System for Effectiveness Registry. *ACR Open Rheumatol.* 2022 Oct;4(10):883-889. doi: 10.1002/acr2.11482. Epub 2022 Jul 24.
65. Chen F, Zheng Y, Chen X, et al. Belimumab in childhood systemic lupus erythematosus: A review of available data. *Front Immunol.* 2022 Jul 27;13:940416. doi: 10.3389/fimmu.2022.940416. eCollection 2022.
66. Lim LSH, Pullenayegum E, Lim L, et al. From childhood to adulthood: the trajectory of damage in patients with juvenile-onset systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2017 Nov;69(11):1627-1635. doi: 10.1002/acr.23199. Epub 2017 Sep 26.
67. Smith E, Al-Abadi E, Armon K, et al. Outcomes following mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide induction treatment for proliferative juvenile-onset lupus nephritis. *Lupus.* 2019 Apr;28(5):613-620. doi: 10.1177/0961203319836712. Epub 2019 Mar 14.
68. Brunner HI, Vadhariya A, Dickson C, et al. Treatment patterns in paediatric and adult patients with SLE: a retrospective claims database study in the USA. *Lupus Sci Med.* 2023 Jul;10(2):e000817. doi: 10.1136/lupus-2022-000817.
69. Mao Y, Yin L, Huang H, et al. Addition of cyclosporine/tacrolimus for pediatric relapsed lupus nephritis during mycophenolate mofetil maintenance therapy. *J Int Med Res.* 2019 Jan;47(1):105-113. doi: 10.1177/0300060518796751. Epub 2018 Sep 12.
70. Jansson AF, Sengler C, Kuemmerle-Deschner J, et al. B cell depletion for autoimmune diseases in paediatric patients. *Clin Rheumatol.* 2011 Jan;30(1):87-97. doi: 10.1007/s10067-010-1630-0. Epub 2010 Dec 1.
71. Merino-Vico A, Frazzei G, van Hamburg JP, Tas SW. Targeting B cells and plasma cells in autoimmune diseases: From established treatments to novel therapeutic approaches. *Eur J Immunol.* 2023 Jan;53(1):e2149675. doi: 10.1002/eji.202149675. Epub 2022 Nov 16.
72. Насонов ЕЛ, Бекетова ТВ, Ананьева ЛП и др. Перспективы анти-В-клеточной терапии при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях. Научно-практическая ревматология. 2019;57:1-40.
- [Nasonov EL, Beketova TV, Anan'eva LP, et al. Prospects of anti-B-cell therapy in immuno-inflammatory rheumatic diseases. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya.* 2019;57:1-40. (In Russ.)].
73. Mahmoud I, Jellouli M, Boukhris I, et al. Efficacy and Safety of Rituximab in the Management of Pediatric Systemic Lupus Erythematosus: A Systematic Review. *J Pediatr.* 2017 Aug;187:213-219.e2. doi: 10.1016/j.jpeds.2017.05.002.
74. Sawhney S, Agarwal M. Rituximab use in pediatric systemic lupus erythematosus: Indications, efficacy and safety in an Indian cohort. *Lupus.* 2021 Oct;30(11):1829-1836. doi: 10.1177/09612033211034567. Epub 2021 Jul 27.
75. Каледа МИ, Никишина ИП, Николаева ЕВ и др. Ритуксимаб при ревматических заболеваниях у детей: результаты ретроспективного исследования безопасности терапии. Научно-практическая ревматология. 2021;59(2):208-214
- [Kaleda MI, Nikishina IP, Nikolaeva EV, et al. Rituximab for rheumatic diseases in children: results of a retrospective study of the safety of therapy. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya.* 2021;59(2):208-214. (In Russ.)].
76. Cinar OK, Marlais M, Al Obaidi M, et al. Ofatumumab use in juvenile systemic lupus erythematosus: A single centre experience. *Lupus.* 2021 Mar;30(3):527-530. doi: 10.1177/0961203320981137
77. Lei L, Muhammad S, Al-Obaidi M, et al. Successful use of ofatumumab in two cases of early-onset juvenile SLE with thrombocytopenia caused by a mutation in protein kinase Cδ. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2018 Sep 26;16(1):61. doi: 10.1186/s12969-018-0278-1.
78. Насонов ЕЛ, Попкова ТВ, Лила АМ. Белimumаб в лечении системной красной волчанки: 20 лет фундаментальных исследований, 10 лет клинической практики. Научно-практическая ревматология. 2021;59(4):367-383.
- [Nasonov EL, Popkova TV, Lila AM. Belimumab in the treatment of systemic lupus erythematosus: 20 years of basic research, 10 years of clinical practice. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya.* 2021;59(4):367-383. (In Russ.)].
79. Guzman M, Hui-Yuen JS. Management of Pediatric Systemic Lupus Erythematosus: Focus on Belimumab. *Drug Des Devel Ther.* 2020 Jun 25;14:2503-2513. doi: 10.2147/DDDT.S216193. eCollection 2020.
80. Brunner HI, Abud-Mendoza C, Viola DO, et al; Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO), Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group (PRCSG). Safety and efficacy of intravenous belimumab in children with systemic lupus erythematosus: results from a randomised, placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis.* 2020 Oct;79(10):1340-1348. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217101. Epub 2020 Jul 22.
81. Hui-Yuen JS, Reddy A, Taylor J, et al. Safety and Efficacy of Belimumab to Treat Systemic Lupus Erythematosus in Academic Clinical Practices. *J Rheumatol.* 2014 Apr;41(4):759-67. doi: 10.3899/jrheum.130690. Epub 2014 Mar 15.
82. Ramaswamy M, Tummala R, Streicher K, et al. The Pathogenesis, Molecular Mechanisms, and Therapeutic Potential of the Interferon Pathway in Systemic Lupus Erythematosus and Other Autoimmune Diseases. *Int J Mol Sci.* 2021 Oct 19;22(20):11286. doi: 10.3390/ijms222011286.
83. Shaw KS, Rajeh A, Le T, et al. Anifrolumab for Adolescent Discoid Lupus Erythematosus. *JAMA Netw Open.* 2023 Oct 2;6(10):e2338200. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2023.38200.
84. Pin A, Tesser A, Pastore S, Moressa V, et al. Biological and Clinical Changes in a Pediatric Series Treated with Off-Label JAK Inhibitors. *Int J Mol Sci.* 2020 Oct 20;21(20):7767. doi: 10.3390/ijms21207767.
85. Chuprin J, McCormack L, Richmond JM, Rashighi M. Evaluating the use of JAK inhibitors in inflammatory connective tissue diseases in pediatric patients: an update. *Expert Rev Clin Immunol.* 2022 Mar;18(3):263-272. doi: 10.1080/1744666X.2022.2047022. Epub 2022 Mar 4.
86. Rossano M, Conti EA, Bocca P, et al. Novel heterozygous TREX1 mutation in a juvenile systemic lupus erythematosus patient with severe cutaneous involvement treated successfully with Jak-inhibitors: a case report. *Front Immunol.* 2023 Dec 6;14:1288675. doi: 10.3389/fimmu.2023.1288675. eCollection 2023.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

16.12.2023/25.01.2024/27.01.2024

Заявление о конфликте интересов / Conflict of Interest Statement

Статья подготовлена в рамках фундаментальной научной темы №1021051302580-4.

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

The article was prepared within the framework of the basic scientific topic №1021051302580-4.

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

Каледа М.И. <https://orcid.org/0000-0002-0513-6826>

Никишина И.П. <https://orcid.org/0000-0003-1842-0348>

Новые молекулярные аспекты патогенеза остеопороза – перспективы ранней диагностики и лечения

Тюрин А.В.¹, Ахиярова К.Э.¹, Ялаев Б.И.², Загидуллин Т.С.¹, Хусаинова Р.И.^{1,2}

¹ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Уфа;

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России, Москва

¹Россия, 450008, Уфа, ул. Ленина, 3; ²Россия, 117292, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, 11

Остеопороз (ОП) – широко распространенное заболевание, приводящее к низкотравматическим переломам и являющееся серьезной медицинской и социальной проблемой. Зачастую именно перелом бывает первым клиническим проявлением ОП, длительно протекавшего бессимптомно, что диктует необходимость разработки методов раннего выявления и оценки риска развития этого заболевания. ОП – многофакторное заболевание с выраженным наследственным компонентом, однако, как показывают данные изучения генетических факторов, можно объяснить лишь 15% наследуемости данного признака. В связи с этим фокус исследований смещается в область эпигенетической регуляции, которая контролирует активность генов без изменения первичной структуры ДНК. Одним из наиболее перспективных механизмов эпигенетического управления является метилирование, которому подвергаются как ДНК, так и РНК и гистоны. Особенности этих механизмов и возможности их использования для диагностики и лечения ОП представлены в данном обзоре.

Ключевые слова: остеопороз; метилирование; экспрессия; ДНК; РНК.

Контакты: Карина Эриковна Ахиярова; liciaadesu@gmail.com

Для ссылки: Тюрин АВ, Ахиярова КЭ, Ялаев БИ, Загидуллин ТС, Хусаинова РИ. Новые молекулярные аспекты патогенеза остеопороза – перспективы ранней диагностики и лечения. Современная ревматология. 2024;18(2):103–110. DOI: 10.14412/1996-7012-2024-2-103-110

New molecular aspects of the pathogenesis of osteoporosis – perspectives for early diagnosis and treatment

Tyurin A.V.¹, Akhiyarova K.E.¹, Yalaev B.I.², Zagidullin T.S.¹, Khusainova R.I.^{1,2}

¹Bashkir state Medical University, Ministry of Health of Russia, Ufa; ²Endocrinology Research Center, Ministry of Health of Russia, Moscow

¹3, Lenina Street, Ufa 450008, Russia; ²11, Dmitriy Ulyanov Street, Moscow 117292, Russia

Osteoporosis (OP) is a common disease leading to low-trauma fractures and is a serious medical and social problem. Often a fracture is the first clinical manifestation of OP that has been asymptomatic for a long time, necessitating the development of methods for early detection and risk assessment of this disease. OP is a multifactorial disease with a strong hereditary component. However, as the data from the study of genetic factors show, only 15% of the heritability of this trait can be explained. In this context, the focus of research is shifting to the area of epigenetic regulation, which controls gene activity without altering the primary structure of the DNA. One of the most promising mechanisms of epigenetic control is methylation, which affects DNA as well as RNA and histones. The characteristics of these mechanisms and the possibilities of their use for the diagnosis and treatment of OP are presented in this review.

Keywords: osteoporosis; methylation; expression; DNA; RNA.

Contact: Karina Erikovna Akhiyarova; liciaadesu@gmail.com

For reference: Tyurin AV, Akhiyarova KE, Yalaev BI, Zagidullin TS, Khusainova RI. New molecular aspects of the pathogenesis of osteoporosis – perspectives for early diagnosis and treatment. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2024;18(2):103–110. DOI: 10.14412/1996-7012-2024-2-103-110

По определению ВОЗ, остеопороз (ОП) – прогрессирующее системное заболевание скелета, характеризующееся низкой костной массой и ухудшением микроархитектуры костной ткани с последующим увеличением хрупкости костей и восприимчивости к переломам [1]. Это одна из основных причин переломов у лиц старше 50 лет, приводящих к серьезным последствиям и отягощению течения сопутствующих заболеваний [2]. Целостность костей человека

поддерживается за счет ремоделирования – повторяющегося пространственно-временного взаимодействия резорбции и формирования кости [3]. Когда баланс между костеобразованием (остеобластогенез) и резорбцией кости (остеокластогенез) нарушается и отношение резорбции костной ткани к костеобразованию увеличивается, происходит потеря костной массы, которая характеризуется снижением минеральной плотности костной ткани (МПК) и дегене-

рацией микроструктуры кости, что способствует возникновению переломов [4, 5].

ОП – полиэтиологическое, многофакторное заболевание. *Первичный ОП* можно разделить на возраст-ассоциированный (сенильный), постменопаузальный и идиопатический. К факторам риска развития первичного ОП относится, в частности, влияние массы тела. Во многих эпидемиологических исследованиях было показано, что низкий индекс массы тела является фактором риска остеопоротических переломов [6]. Наиболее часто встречается постменопаузальный ОП, возникающий в результате избыточного образования остеокластов из-за дефицита эстрогенов [7]. Мужчины составляют примерно 25% больных ОП, и считается, что у них его частота недооценена [8].

Особое место занимает *вторичный ОП*, возникающий у пациентов с эндокринными и ревматическими заболеваниями, хронической обструктивной болезнью легких, а также при ряде наследственных болезней. Развитие лекарственно-индуцированного ОП ассоциировано с использованием гормональных (системные глюкокортикоиды, ингибиторы ароматазы, депо-медроксипрогестерон, агонисты гонадотропин-рилизинг гормона, левотироксин), антисекреторных (ингибиторы протонной помпы, блокаторы H₂-гистаминовых рецепторов), психотропных (противоэпилептические препараты, антидепрессанты), сахароснижающих (тиазолидиндионы) лекарств, а также ингибиторов кальциневрина, антиретровирусных средств, антикоагулянтов, некоторых химиотерапевтических препаратов, петлевых диуретиков.

Существует множество вариантов лечения заболеваний, связанных с активацией остеокластов. Такие антирезорбтивные препараты, как бисфосфонаты и деносумаб, подавляющие чрезмерный остеокластогенез, оказывают значительный положительный эффект у пациентов с ОП [9]. Однако нельзя игнорировать их ограничения и неблагоприятные реакции [10], что вызывает необходимость разработки новых лекарственных средств для лечения ОП.

Генетические исследования ОП

Генетические исследования ОП начались в 1990-е годы, когда при изучении генов-кандидатов были обнаружены ассоциации между полиморфизмами генов, имеющих отношение к костной ткани и МПК, например генов рецептора витамина D и коллагена типа I [11]. Затем последовал этап исследований семейных случаев заболевания [12]. Ни один из этих подходов не дал исчерпывающей информации о генетической природе ОП [13, 14]. Уровень МПК, который оценивается с помощью двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (Dual-energy X-ray absorptiometry, DXA) и используется для диагностики ОП, является высоконаследуемым признаком с уровнем наследуемости (h²) 50–80%. Выбор его в качестве биомаркера привел к идентификации сотен ассоциированных локусов [15]. Близнецовые и семейные исследования также показали, что такие параметры костей, как геометрия (h² – 30–70%), ультразвуковые характеристики (h² – 40–50%) [16] и микроархитектура (h² – 20–80%), оцениваемая при периферической количественной компьютерной томографии высокого разрешения [17], также высоко наследуются.

В 2007 г. были опубликованы первые результаты полногеномного анализа ассоциаций (Genome-Wide Association Studies, GWAS), проводившегося по материалам Фрамин-

гемского исследования. Первоначально они были малоинформативными из-за низкой плотности маркеров (100 000 SNPs) и недостаточной статистической мощности (n=1141) [18]. Благодаря развитию геномных технологий и статистических методов стало ясно, что успех GWAS в значительной степени зависит от размера выборки [19, 20]. Это понимание привело к важным изменениям, определившим успех последующих GWAS, в которых с увеличением размера выборки количество локусов, ассоциированных с МПК, стало резко возрастать. В начале 2008 г. одновременно в двух GWAS было выявлено пять общих однонуклеотидных полиморфизмов, связанных с изменением МПК в общей популяции. J.B. Richards и соавт. [21] при изучении 8557 лиц идентифицировали два варианта в генах трансмембранного липопротеина низкой плотности (*LRP5*) и остеопротегерина (*TNFRSF11B/OPG*), ассоциированных с МПК поясничного отдела позвоночника и шейки бедра. По данным J.B.J. van Meurs и соавт. [22], варианты *LRP5* также были связаны с остеопоротическими переломами, что согласуется с результатами крупнейшего исследования генов-кандидатов, проведенного в рамках консорциума GENOMOS. Тогда же U. Styrkarsdottir и соавт. [23] при обследовании 13 786 жителей Исландии идентифицировали в дополнение к *TNFRSF11B* варианты в генах эстрогена (*ESR1*) и белка цинковых пальцев (*ZBTB40*). Эти гены были ассоциированы со снижением МПК и остеопоротическими переломами. Последующая работа этой группы исследователей с расширенным объемом выборки (n=15 375) позволила выявить дополнительные новые однонуклеотидные повторы, картированные вблизи генов члена суперсемейства рецепторов фактора некроза опухоли 11a (*TNFRSF11A/RANK*), склеростина (*SOST*), киназы 3, регулирующей аффинность микротрубочек (*MARK3*), и остерикса (*SP7*) [24]. На сегодня более чем в 20 первичных GWAS и метаанализах GWAS обнаружены сотни ассоциаций полиморфных локусов с уровнями МПК. В крупнейшем GWAS проанализирована МПК пяточной кости у 426 824 лиц и определены 1103 независимые ассоциации с локусами в 518 генах, достигшие полногеномного уровня значимости. Но даже анализ такого массива данных объясняет только 20% фенотипической изменчивости [25]. Результаты исследований свидетельствуют о том, что МПК очень полигенна или даже omnigenна и что большую часть генетической основы МПК еще предстоит открыть. GWAS идеально подходят для выявления ассоциаций с распространенными однонуклеотидными повторами (частоты минорных аллелей – minor allele frequency, MAF >5%). Следовательно, возможно, редкие нарушения последовательности ДНК с влиянием на фенотип, более характерным для мутаций (MAF <1%), могут объяснить часть «отсутствующей наследственности» [26]. Подтверждением этой гипотезы стало обнаружение в недавних проектах по секвенированию всего генома редких изменений структуры ДНК с большим влиянием на МПК [25, 27, 28].

Роль эпигенетики в развитии ОП

Как и при большинстве многофакторных заболеваний, исследование эпигенетических механизмов возникновения ОП представляет большой интерес. В последние годы благодаря углублению представлений о патологических механизмах ОП в области эпигенетики достигнут значительный прогресс. Эпигенетика выполняет в основном посттранскрипционную регуляторную роль, в том числе в сети био-

логических сигналов. Исследования показали, что эпигенетические механизмы тесно связаны с остеогенной дифференцировкой, остеогенезом, ремоделированием кости и другими процессами, влияющими на костный метаболизм. Аномальная эпигенетическая регуляция может вызвать ряд метаболических заболеваний костей, таких как ОП, и определить новое направление для их лечения. Метилирование ДНК, модификации гистонов и РНК-ассоциированные механизмы приводят к изменчивой экспрессии идентичной генетической информации в зависимости от условий окружающей среды, что обуславливает усиление экспрессии или снижение активности генов [29].

Метилирование ДНК

Метилирование ДНК оказывает значительное влияние на дифференцировку и деятельность костных клеток [30] и может участвовать в патогенетических механизмах ОП [31]. Метилирование ДНК в целом снижается с возрастом. Первые эпигенетические исследования ОП часто фокусировались на нескольких генах-кандидатах с известной патогенетической функцией в биологии костной ткани. Например, в одном из исследований сравнивались уровни метилирования ДНК в промоторной области склеростина (*SOST*) в образцах костных биоптатов, полученных у женщин с ОП в постменопаузе, и в контрольных образцах здоровых лиц. Промотор *SOST* показал более высокое метилирование ДНК у больных ОП, чем в контрольной группе, что было подтверждено при повторном исследовании в независимой когорте из 63 женщин в постменопаузе (27 — с ОП и 36 — без ОП) [32].

В 2013 г. в первом широкомасштабном эпигеномном исследовании ассоциаций (Epigenome-Wide Association Studies, EWAS) костей человека выявлен 241 дифференциально метилированный участок, отвечающий за регулирование функциональной активности гена и представляющий собой последовательность нуклеотидов «CG» (CpG-сайт) в образцах трабекулярной ткани головки бедренной кости 27 пациентов с остеопоротическими переломами бедра и 26 пациентов с остеоартритом тазобедренного сустава [33].

По сравнению со многими другими видами тканей и клеток человека эпигенетическая архитектура первичной костной ткани и клеток человека изучена недостаточно, даже в рамках таких масштабных проектов, как консорциумы ENCODE [34] и NIH Roadmap [35].

Известно, что у пациентов с дефицитом эстрогена специфическое метилирование ДНК изменяет экспрессию генов, связанных с ОП [36]. Тем не менее эпигенетические исследования в области заболеваний костей и опорно-двигательного аппарата имеют ограничения. Многие эпигенетические модификации тканеспецифичны и, следовательно, при поиске эпигенетических характеристик костно-ассоциированного признака наиболее информативно использовать саму кость. Однако этому препятствуют трудности получения костной ткани и соответствующего контрольного материала. Поэтому требуются альтернативные подходы, например исследование периферической крови. Однако, чтобы правильно интерпретировать данные о метилировании, необходимо четкое понимание того, в какой степени костный метилом отражается в крови.

Как было указано выше, ранние эпигенетические исследования ОП часто фокусировались на нескольких генах-кандидатах, имеющих известное значение в биологии костей.

Эти исследования выявили прямую корреляцию между концентрацией мРНК гена *SOST* в образцах костей, уровнем склеростина (фактора, тормозящего развитие костей) в крови и толщиной костей. Однако в ряде исследований были получены противоречивые результаты. При сравнении тканей бедренной кости 16 китайских пациентов с ОП и 16 пациентов контрольной группы было выявлено, что уровень экспрессии гена *SOST* при ОП был значительно повышен (мРНК и белок) на фоне легкого гипометилирования этого гена [37]. В другом исследовании анализ иммунопреципитации хроматина показал, что повышенное метилирование промотора *SOST* приводит к нарушению функции транскрипции остеорикса (*SP7*), фактора транскрипции 2, связанного с рантом (*RUNX2*), и рецептора эстрогена α (*ER\alpha*). Таким образом, экспрессия *SOST* в сыворотке и костях у пациентов с ОП и переломами была снижена, а уровень метилирования — повышен [38]. Необходимы дополнительные исследования для лучшего понимания связи между изменениями метилирования *SOST* и ОП. P. Wang и соавт. [39] при изучении влияния метилирования ДНК на экспрессию *OPG/RANKL* обнаружили, что в группе пациентов с остеопоротическими переломами промотор гена *RANKL* демонстрировал гипометилирование, а промотор гена *OPG* — гиперметилирование, что снижало экспрессию и функциональные свойства данного гена.

Некоторые исследования были сосредоточены на связи между ОП и системным (цельная кровь) метилированием ДНК. D. Cheishvili и соавт. [40] изучали признаки метилирования ДНК в образцах цельной крови пациентов с постменопаузальным ОП из когорты канадского многоцентрового исследования ОП (CaMos). Было обнаружено 77 значительно дифференциально метилированных сайтов CpG и среди них только пять генов, которые потенциально могут быть задействованы в биологии кости, в том числе гены члена 2 семейства актин-связывающих белков LIM (*ABLIM2*), циклин-зависимой киназаподобной 5 (*CDKL5*), члена семейства гомологов Ras J (*RHOJ*), запрограммированной клеточной смерти 1 (*PDCD1*) и белка цинковых пальцев 267 (*ZNF267*). При ОП у *ABLIM2*, *CDKL5*, *RHOJ* и *PDCD1* наблюдалось гиперметилирование, а у *ZNF267* — гипометилирование, что указывает на необходимость уточнения функциональной значимости данных генов в метаболизме костной ткани.

Геномная ДНК из цельной крови у лиц азиатско-индийского происхождения использовалась для анализа метилирования CpG в промоторе костного морфогенетического белка 2 (*BMP2*) посредством бисульфит-специфической полимеразной цепной реакции. Авторы сообщили, что ген *BMP2* у пациентов с ОП гиперметилирован, т. е. метилирование ДНК оказывает подавляющее действие на экспрессию *BMP2* при ОП [41]. Однако E. Fernandez-Rebollo и соавт. [42], изучавшие профили полногеномного метилирования ДНК периферической крови пациентов с первичным ОП и лиц контрольной группы, не выявили паттернов метилирования, специфичных для ОП. Результаты различных работ противоречивы, поэтому необходимы дополнительные исследования корреляции между ОП и метилированием ДНК в периферической крови, чтобы понять механизмы, характерные для ОП.

J. Delgado-Calle и соавт. [43] провели EWAS метилирования ДНК с ОП в образцах костной ткани. Образцы костей лиц из истинной контрольной группы были недоступны по этическим причинам, связанным с получением

биооптатов костей здоровых людей. На данный момент самое крупное EWAS с использованием образцов бедренных костей включало 84 женщины в постменопаузе с существенными различиями в уровне МПК; было выявлено 63 дифференциально метилированных CpG-сайта, ассоциированных с уровнем МПК [43].

При исследовании человеческих мезенхимальных стволовых клеток, полученных из шейки бедренной кости больных, которым проводилось эндопротезирование тазобедренного сустава по поводу перелома бедра или остеоартрита, обнаружено дифференциальное метилирование в генных путях дифференцировки остеобластов [44]. Однако на дифференциальные признаки метилирования в недавно сломанной костной ткани может влиять сама травма, а не ОП. В другом полногеномном исследовании профиля метилирования ДНК использовалась губчатая кость 5 пациенток с постменопаузальным ОП и 3 здоровых женщин в постменопаузе; было выявлено 13 дифференциально метилированных генов, включая *PLEKHA2*, *PLEKHB1*, *PNPLA7*, *SCD*, *MGST3*, *TSNAX*, *PRKCZ*, *GNA11*, *COL4A1*, *SOX6*, *ACE*, *SYK* и *TGFB3*, вовлеченных в пять сигнальных систем [5].

Таким образом, результаты EWAS метилирования ДНК в костной ткани имеют ограничения вследствие гетерогенности костей, сложности получения истинных контрольных образцов, малочисленности исследуемых выборок и популяционных особенностей генофонда исследуемых образцов.

Из-за трудностей получения образцов костной ткани (биооптатов костей) человека в некоторых EWAS для оценки связи метилирования ДНК с ОП и МПК использовалась цельная кровь. В крупномасштабном EWAS при изучении профиля метилирования ДНК в цельной крови 5515 человек из Европы и Северной Америки с различным уровнем МПК шейки бедренной кости и поясничного отдела позвоночника не найдено сильной ассоциации ни в одном из более чем 450 тыс. протестированных сайтов CpG [45]. Отсутствие статистически значимой связи между метилированием ДНК в крови и ОП отмечено и в другом независимом EWAS [45]. В совокупности эти результаты показывают, что закономерности метилирования ДНК в крови могут не отражать эпигенетический статус костных клеток. Возможно, изменения метилирования ДНК не оказывают большого влияния на уровень МПК. Однако внесение поправки на клеточную гетерогенность цельной крови и сортировка по клеткам крови могут улучшить результаты исследования метилирования ДНК при ОП.

P. Ebrahimi и соавт. [46] провели сравнительный анализ метилирования ДНК в сайтах CpG всего генома в парных образцах из трабекулярных костей и периферической крови, собранной у одних и тех же пациенток (12 женщин в возрасте 66–85 лет) в одно и то же время, чтобы оценить соответствие между тканями. Было обнаружено не менее 80% сходства по уровню метилирования ($\Delta\beta < 0,2$) между парными образцами и в общей сложности 28 549 одинаково метилированных сайтов CpG в костях и крови. Таким образом, кровь может отражать костный метилом (совокупный профиль метилирования генома), связанный с регуляцией гомеостаза костей, и является возможным заменителем костной ткани при изучении метилирования ДНК. Это позволяет проводить более масштабные эпигенетические исследования при заболеваниях костей.

Необходимы мощные лонгитюдные исследования, охватывающие широкий диапазон временных точек и включающие оценку метилирования в образцах костей, или по крайней

мере EWAS, нацеленные на конкретные типы клеток крови, выполняющих четкую роль в биологии кости, например моноциты, участвующие в остеокластогенезе.

Стоит отметить, что, помимо метилирования ДНК, другие эпигенетические особенности (например, модификация гистонов и структура хроматина высокого порядка) редко изучаются при ОП.

Хотя были проведены обширные генетические и эпигенетические исследования при ОП, сложные биологические процессы, стоящие за этим заболеванием, остаются во многом загадочными. Как уже было указано, такие исследования имеют серьезные ограничения и пока недостаточно данных для объяснения патологических изменений в костях. Комплексный анализ генетических и эпигенетических молекулярных маркеров, выявленных в предыдущих работах, может позволить построить новую модель оценки риска, охватывающую динамическое взаимодействие генетики и окружающей среды, и дополнить ее точными индивидуальными программами, направленными на снижение частоты рецидивов и обеспечение возможности раннего скрининга и эффективной профилактики ОП.

Необходимы экспериментальные исследования с использованием клеточных культур и моделей животных для документирования подробных молекулярных процессов моделирования и ремоделирования кости и функциональных последствий ОП. Сочетание таких фундаментальных исследований и поиск ассоциаций с развитием заболевания будут иметь важное значение для полного понимания роли эпигенетических механизмов в развитии ОП. В то же время, независимо от того, являются ли наблюдаемые эпигенетические метки причиной или следствием, если они будут воспроизведены в различных независимых когортах, то вполне могут стать новыми полезными биомаркерами для оценки развития патологии костей в целом и ОП в частности.

Метилирование РНК

При исследовании эпигенетической модуляции РНК было идентифицировано более 100 типов посттранскрипционных химических модификаций РНК. Будучи доминирующей модификацией РНК, метилирование широко распространено в матричных РНК (мРНК), транспортных РНК (тРНК), рибосомальных РНК (рРНК), некодирующих РНК (нкРНК) и других типах РНК и играет ключевую роль в регуляции экспрессии генов. Однако многие годы исследования метилирования РНК были в значительной степени ограничены из-за технических сложностей. Современные достижения в области высокопроизводительного скринингового анализа и масс-спектрометрии позволяют оценивать метилирование РНК. Среди различных вариантов метилирования РНК наибольшее внимание привлекают N6-метиладенозин (m6A), 5-метилцитозин (m5C) и N1-метиладенозин (m1A) [47]. РНК передает генетическую информацию ДНК, белкам и участвует в биологических процессах посредством посттранскрипционной модификации РНК [48]. Выявлено более 150 типов модификаций РНК, среди них модификация N6-метиладенозина является наиболее распространенной в клетках млекопитающих и происходит в аденозиновом основании в положении азота-6 мРНК [49]. В отличие от других модификаций генов, модификация m6A динамически обратима. Недавние исследования показали, что метилирование m6A участвует в развитии ОП [50] и остеоартрита [51].

Динамическая модификация т6А важна для многих физиологических процессов. На численность и функцию т6А влияет взаимодействие метилтрансфераз («писателей»), связывающих белков («читателей») и деметилаз («ластиков») [52]. «Писатели» переносят метильную группу в положение N6-аденозина. N-метиладенозин (mА) в основном катализируется комплексом метилтрансферазы т6А, который включает белки WTAP, METTL3 и METTL14. Последний способствует экспрессии TCF1 (T cell factor 1) посредством метилирования мРНК т6А, а TCF1, в свою очередь, увеличивает остеогенную активность за счет повышения уровня белка RUNX2, ключевой молекулы, связанной с формированием кости. В эксперименте TCF1 восстанавливал уровень RUNX2 и остеогенную активность клеток, подавленных ингибированием активности METTL14 [53] (рис. 1).

В последнее время обнаруживаются все больше других компонентов метилтрансферазного комплекса, таких как KIAA1429 (VIRMA, vir-подобная т6А-метил-трансфераза, ассоциированная), метилтрансферазоподобный белок 16 (METTL16), белок 15 РНК-связывающего мотива (RBM15), RBM15В и цинковый палец СССН-типа, содержащий 13 (ZC3H13). Эти белки взаимодействуют с комплексом метилтрансферазы, регулируя стабильность и влияя на метилирование мРНК т6А [54]. Однако изучение метилтрансферазы т6А продолжается. «Читатели» модулируют стабильность и трансляцию т6А-модифицированных РНК. Наиболее распространенным типом «читающих» белков т6А является семейство YTH, включающее YTHDF1, YTHDF2, YTHDF3, YTHDC1 и YTHDC2, которые содержат уникальный домен YTH и напрямую связываются с т6А для регуляции нижестоящих мишеней [55]. Потенциальное количество «читателей» велико, и модификации т6А зависят от того, выполняют ли «читатели» биологические функции, что открывает широкое пространство для исследований. Деметилазы («ластики») способны удалять метильную группу т6А с РНК. Существуют две распространенные деметилазы: белок жировой массы и ожирения (FTO) и гомолог 5 alkВ (ALKВH5). FTO удаляет метильные группы в позиции т6А в РНК, влияя на физиологическую активность, такую как гликолиз и адипогенез [56]. Снижение активности FTO вызывает заметное увеличение общего уровня т6А-полиаденилированных РНК. ALKBH5 локализуется в ядре и существенно влияет на экспорт мРНК и метаболизм РНК посредством активности деметилирования. У мышей-самцов с дефицитом *Alkbh5* наблюдалась повышенная экспрессия мРНК т6А, которая ухудшает фертильность за счет aberrантного сперматогенеза и апоптоза. В настоящее время лишь немногие белки проявляют активность деметилирования. Функции и механизмы дополнительных деметилаз т6А требуют дальнейшего изучения. В нескольких исследованиях

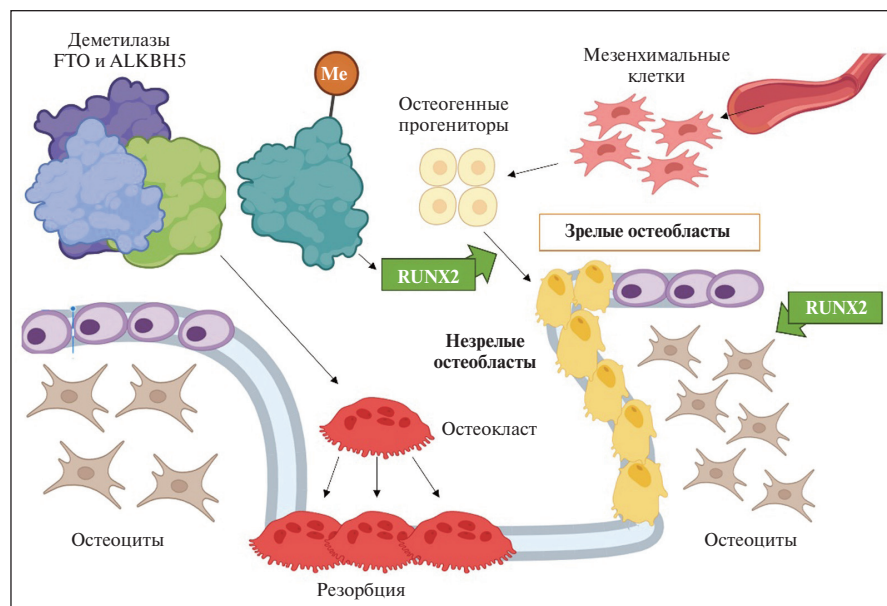


Рис. 1. Молекулярный механизм действия метилтрансферазного комплекса т6А и деметилаз («ластиков») на регуляцию ремоделирования костной ткани через изменение экспрессии гена фактора транскрипции RUNX2. RUNX2 – регулятор клеточной пролиферации при входе и выходе из клеточного цикла в остеобластах. Здесь и на рис. 2: Me – метилтрансферазы

Fig. 1. The molecular mechanism of action of the т6А methyltransferase complex and demethylases (“erasers”) in the regulation of bone tissue remodelling through changes in the expression of the RUNX2 transcription factor gene. RUNX2 is a regulator of cell proliferation during cell cycle entry and exit in osteoblasts. Here and in Fig. 2: methyltransferases

показана важная роль метилирования т6А в регуляции костных клеток, включая мезенхимальные стволовые клетки костного мозга и остеобласты [57] (рис. 2).

Таким образом, метилирование т6А может открыть новый подход к профилактике и лечению ОП. Дисбаланс между остеогенной и адипогенной дифференцировкой мезенхимальных стволовых клеток костного мозга способен влиять на возникновение и развитие ОП [58]. Эти клетки являются общими предшественниками остеобластов и адипоцитов костного мозга и обладают множественным потенциалом дифференцировки, играя важную роль в поддержании нормальной стабильности костей [59]. Стволовые клетки костного мозга могут уменьшать образование костной ткани и накапливать костномозговой жир за счет снижения способности дифференцироваться в остеобласты и повышения способности дифференцироваться в адипоциты, которые впоследствии ведут к развитию ОП [60]. Однако потенциальный механизм, определяющий баланс между их адипогенной и остеогенной дифференцировкой, остается неясным. Накопление данных показало, что модификация т6А влияет на ОП [57]. В частности, метилтрансферазы METTL3 и METTL14 воздействуют на потенциал остеогенной дифференцировки посредством различных механизмов [61].

Метилирование гистонов

Еще одним возможным механизмом регуляции костного метаболизма является метилирование гистонов. Обычно оно происходит по остаткам лизина и аргинина, расположенным на концах гистонов, и тесно коррелирует с инициацией экспрессии генов [62]. Растет количество исследований, позво-

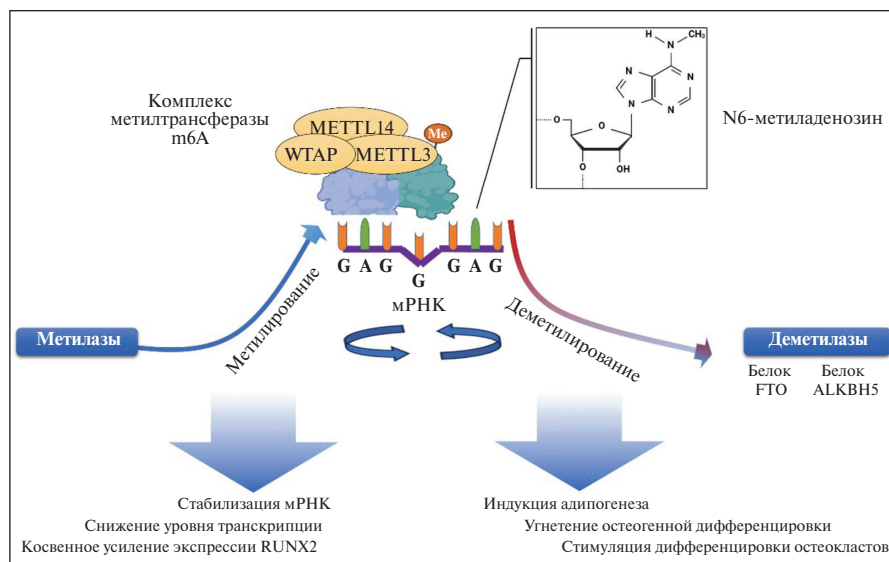


Рис. 2. Механизм действия модификации т6А в зависимости от статуса метилирования на направленность дифференцировки мезенхимальных стволовых клеток в адипоциты, остеобласты и остеокласты, а также на регуляцию трансляции мРНК
Fig. 2. The mechanism of action of m6A modification depending on the methylation status on the direction of differentiation of mesenchymal stem cells into adipocytes, osteoblasts and osteoclasts and on the regulation of mRNA translation

ляющих предположить, что метилирование гистонов, которое осуществляется тремя подгруппами трансфераз (SET, PRMT и DOT1), участвует в контроле дифференцировки остеокластов. Было показано, что SETD2 опосредует обогащение своего гена-мишени *H3K36me3*, липополисахарид-связывающего белка, поддерживает хроматин в активном состоянии, активно участвует в инициации и элонгации транскрипции, а также регулирует превращение мезенхимальных стволовых клеток костного мозга в остеобласты *in vitro* и *in vivo* [63]. Это означает, что SETD2 и его гены-мишени могут быть эффективными мишенями при метаболических заболеваниях костей. Ген *EZH2* кодирует лизин-метилтрансферазу, было установлено, что ингибирование активности *EZH2* контролирует уровень гиперметилирования *H3K27me3*, что, в свою очередь, стимулирует созревание остеобластов и проверено с помощью ингибитора *GSK126* [64]. Ключом к ингибированию остеогенеза *EZH2* является нарушение BMP2-ассоциированного пути, а комбинация ингибитора *EZH2* и *BMP2* стимулирует остеогенную дифференцировку, уменьшая негативные эффекты *BMP2* [65]. Регулятор метилирования гистонов РТИР поддерживает целостность костного мозга и нормальную кроветворную функцию, способствуя дифференцировке остеокластов [66]. Метилтрансфераза *H3K79* DOT1L является важным регулятором метилирования гистонов. Во время дифференцировки остеокластов экспрессия DOT1L и уровни метилирования *H3K79* значительно повышались. Ингибирование активности DOT1L в значительной степени способствовало дифференцировке остеокластов, увеличению площади их поверхности и уровня потери костной массы у мышей после овариэктомии. Это свидетельствует о том, что DOT1L – новая мишень для опосредованной дифференцировки остеокластов [67]. Деметилирование гистонов

осуществляется деметилазами семейств KDM и JMJD. Недавние исследования показали, что деметилирование гистонов является ключевым фактором в регуляции заболеваний скелета, особенно когда речь идет о дифференцировке остеокластов. Мыши с нокаутом *Kdm3C* характеризовались более быстрым разрушением альвеолярной кости при экспериментальном пародонтите или обнажении пульпы. Стромальные клетки костного мозга, выделенные у мышей с нокаутом *Kdm3C*, увеличивали образование остеокластов и потерю *Kdm3C*. Таким образом, синергетическое применение эпигенетической модуляции и остеосинтетических препаратов может рассматриваться как терапевтическая стратегия для улучшения остеогенеза [68].

Сегодня недостаточно данных о генетических и эпигенетических особенностях формирования риска развития остеопоротических переломов и низкого уровня МПК в популяциях России, обладающих уникальным генофондом, отличающимся от такового популяций

Европы и Азии. В настоящее время наиболее активно изучается проблема ОП в когортах из Центральной Европы и Юго-Восточной Азии [69]. Поэтому анализ молекулярно-генетических аспектов ОП в России с учетом особенностей генофонда коренных этносов имеет высокую научную новизну и практическую значимость. Изучение сложных механизмов метилирования ДНК и мРНК при остеогенезе необходимо для понимания патогенеза заболеваний костей.

Недавно метилирование ДНК стало использоваться в качестве метода лечения рака. Ингибиторы DNMT (*DNMTi*) обычно классифицируются как нуклеозидные и нуклеозидные [70]. Азациитидин является своего рода нуклеозидным ингибитором и в низких дозах применяется для лечения миелодиспластического синдрома (МДС) по механизму метилирования. Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (Food and Drug Administration, FDA) одобрило препараты азациитидина для лечения МДС [71]. Между тем, зебуларин, еще один ингибитор нуклеозидов, также оказался эффективным при заболеваниях костного мозга [72]. При патологии костей могут использоваться и препараты *DNMTi*. Хотя такие сообщения малочисленны, ожидается, что изучение и коррекция метилирования ДНК, РНК и гистонов станет многообещающей терапевтической стратегией при заболеваниях костей [73].

Заключение

Таким образом, метилирование как механизм, способный динамически влиять на состояние костной ткани, представляет интерес для разработки способов ранней диагностики и лечения ОП.

1. Harvey N, Dennison E, Cooper C. Osteoporosis: a lifecourse approach. *J Bone Miner Res.* 2014 Sep;29(9):1917-25. doi: 10.1002/jbmr.2286.
2. Liu J, Curtis EM, Cooper C, Harvey NC. State of the art in osteoporosis risk assessment and treatment. *J Endocrinol Invest.* 2019 Oct;42(10):1149-1164. doi: 10.1007/s40618-019-01041-6.
3. Intemann J, De Gorter DJJ, Naylor AJ, et al. Importance of osteocyte-mediated regulation of bone remodelling in inflammatory bone disease. *Swiss Med Wkly.* 2020 Feb 7;150:w20187. doi: 10.4414/smw.2020.20187.
4. Kenkre JS, Bassett J. The bone remodelling cycle. *Ann Clin Biochem.* 2018 May;55(3):308-327. doi: 10.1177/0004563218759371.
5. Zhou Y, Yang L, Wang H, et al. Alterations in DNA methylation profiles in cancellous bone of postmenopausal women with osteoporosis. *FEBS Open Bio.* 2020 Aug;10(8):1516-1531. doi: 10.1002/2211-5463.12907.
6. Akhilarova K, Khusainova R, Minniakhmetov I, et al. Peak Bone Mass Formation: Modern View of the Problem. *Biomedicines.* 2023 Nov 6;11(11):2982. doi: 10.3390/biomedicines11112982.
7. Fischer V, Haffner-Luntzer M. Interaction between bone and immune cells: Implications for postmenopausal osteoporosis. *Semin Cell Dev Biol.* 2022 Mar;123:14-21. doi: 10.1016/j.semdb.2021.05.014.
8. Nguyen VH. Making a Move on the Mark of Osteoporosis in Men. *Gerontol Geriatr Med.* 2023 Oct 5;9:23337214231204729. doi: 10.1177/23337214231204729.
9. Awasthi H, Mani D, Singh D, Gupta A. The underlying pathophysiology and therapeutic approaches for osteoporosis. *Med Res Rev.* 2018 Sep;38(6):2024-2057. doi: 10.1002/med.21504.
10. Gennari L, Merlotti D, Falchetti A, et al. Emerging therapeutic targets for osteoporosis. *Expert Opin Ther Targets.* 2020 Feb;24(2):115-130. doi: 10.1080/14728222.2020.1726889.
11. Morrison NA, Qi JC, Tokita A, et al. Prediction of bone density from vitamin D receptor alleles. *Nature.* 1994 Jan 20;367(6460):284-7. doi: 10.1038/367284a0.
12. Ralston SH. Genetics of osteoporosis. *Rev Endocr Metab Disord.* 2001 Jan;2(1):13-21. doi: 10.1023/a:1010098706338.
13. Ioannidis JPA, Soranzo N, van Duijn CM, et al. Genetic Factors for Osteoporosis Consortium. Collaborative meta-analysis: associations of 150 candidate genes with osteoporosis and osteoporotic fracture. *Ann Intern Med.* 2009 Oct 20;151(8):528-37. doi: 10.7326/0003-4819-151-8-200910200-00006.
14. Ioannidis JPA, Ng MY, Sham PC, et al. Meta-analysis of genome-wide scans provides evidence for sex- and site-specific regulation of bone mass. *J Bone Miner Res.* 2007 Feb;22(2):173-183. doi: 10.1359/jbmr.060806.
15. Arden NK, Baker J, Hogg C, et al. The heritability of bone mineral density, ultrasound of the calcaneus and hip axis length: a study of postmenopausal twins. *J Bone Miner Res.* 1996 Apr;11(4):530-4. doi: 10.1002/jbmr.5650110414.
16. Demissie S, Dupuis J, Cupples LA, et al. Proximal hip geometry is linked to several chromosomal regions: genome-wide linkage results from the Framingham Osteoporosis Study. *Bone.* 2007 Mar;40(3):743-50. doi: 10.1016/j.bone.2006.09.020.
17. Karasik D, Demissie S, Zhou Y, et al. Heritability and Genetic Correlations for Bone Microarchitecture: The Framingham Study Families. *J Bone Miner Res.* 2017 Jan;32(1):106-114. doi: 10.1002/jbmr.2915.
18. Kiel DP, Demissie S, Dupuis J, et al. Genome-wide association with bone mass and geometry in the Framingham Heart Study. *BMC Med Genet.* 2007 Sep 19;8 Suppl 1(Suppl 1):S14. doi: 10.1186/1471-2350-8-S1-S14.
19. Visscher PM, Wray NR, Zhang Q, et al. 10 Years of GWAS Discovery: Biology, Function, and Translation. *Am J Hum Genet.* 2017 Jul 6;101(1):5-22. doi: 10.1016/j.ajhg.2017.06.005.
20. Yalaev B, Tyurin A, Prokopenko I, et al. Using a Polygenic Score to Predict the Risk of Developing Primary Osteoporosis. *Int J Mol Sci.* 2022 Sep 2;23(17):10021. doi: 10.3390/ijms231710021.
21. Richards JB, Rivadeneira F, Inouye M, et al. Bone mineral density, osteoporosis, and osteoporotic fractures: a genome-wide association study. *Lancet.* 2008 May 3;371(9623):1505-12. doi: 10.1016/S0140-6736(08)60599-1.
22. Van Meurs JBJ, Trikalinos TA, Ralston SH, et al. Large-scale analysis of association between LRP5 and LRP6 variants and osteoporosis. *JAMA.* 2008 Mar 19;299(11):1277-90. doi: 10.1001/jama.299.11.1277.
23. Styrkarsdottir U, Halldorsson BV, Gretarsdottir S, et al. Multiple genetic loci for bone mineral density and fractures. *N Engl J Med.* 2008 May 29;358(22):2355-65. doi: 10.1056/NEJMoa0801197.
24. Styrkarsdottir U, Halldorsson BV, Gretarsdottir S, et al. New sequence variants associated with bone mineral density. *Nat Genet.* 2009 Jan;41(1):15-7. doi: 10.1038/ng.284.
25. Morris JA, Kemp JP, Youlten SE, et al. An atlas of genetic influences on osteoporosis in humans and mice. *Nat Genet.* 2019 Feb;51(2):258-266. doi: 10.1038/s41588-018-0302-x.
26. Manolio TA, Collins FS, Cox NJ, et al. Finding the missing heritability of complex diseases. *Nature.* 2009 Oct 8;461(7265):747-53. doi: 10.1038/nature08494.
27. Styrkarsdottir U, Thorleifsson G, Sulem P, et al. Nonsense mutation in the LGR4 gene is associated with several human diseases and other traits. *Nature.* 2013 May 23;497(7450):517-20. doi: 10.1038/nature12124.
28. Styrkarsdottir U, Thorleifsson G, Eiriksdottir B, et al. Two Rare Mutations in the COL1A2 Gene Associate With Low Bone Mineral Density and Fractures in Iceland. *J Bone Miner Res.* 2016 Jan;31(1):173-9. doi: 10.1002/jbmr.2604.
29. Rasmussen KD, Jia G, Johansen JV, et al. Loss of TET2 in hematopoietic cells leads to DNA hypermethylation of active enhancers and induction of leukemogenesis. *Genes Dev.* 2015 May 1;29(9):910-22. doi: 10.1101/gad.260174.115.
30. Marini F, Cianferotti L, Brandi ML. Epigenetic Mechanisms in Bone Biology and Osteoporosis: Can They Drive Therapeutic Choices? *Int J Mol Sci.* 2016 Aug 12;17(8):1329. doi: 10.3390/ijms17081329.
31. Van Meurs JB, Boer CG, Lopez-Delgado L, Riancho JA. Role of Epigenomics in Bone and Cartilage Disease. *J Bone Miner Res.* 2019 Feb;34(2):215-230. doi: 10.1002/jbmr.3662.
32. Reppe S, Noer A, Grimholt RM, et al. Methylation of bone SOST, its mRNA, and serum sclerostin levels correlate strongly with fracture risk in postmenopausal women. *J Bone Miner Res.* 2015 Feb;30(2):249-56. doi: 10.1002/jbmr.2342.
33. Reppe S, Lien TG, Hsu YH, et al. Distinct DNA methylation profiles in bone and blood of osteoporotic and healthy postmenopausal women. *Epigenetics.* 2017 Aug;12(8):674-687. doi: 10.1080/15592294.2017.1345832.
34. ENCODE Project Consortium. An integrated encyclopedia of DNA elements in the human genome. *Nature.* 2012 Sep 6;489(7414):57-74. doi: 10.1038/nature11247.
35. Roadmap Epigenomics Consortium, Kundaje A, Meuleman W, Ernst J, et al. Integrative analysis of 111 reference human epigenomes. *Nature.* 2015 Feb 19;518(7539):317-30. doi: 10.1038/nature14248.
36. Xu F, Li W, Yang X, et al. The Roles of Epigenetics Regulation in Bone Metabolism and Osteoporosis. *Front Cell Dev Biol.* 2021 Jan 25;8:619301. doi: 10.3389/fcell.2020.619301.
37. Cao Y, Wang B, Wang D, et al. Expression of Sclerostin in Osteoporotic Fracture Patients Is Associated with DNA Methylation in the CpG Island of the SOST Gene. *Int J Genomics.* 2019 Jan 8;2019:7076513. doi: 10.1155/2019/7076513.
38. Shan Y, Wang L, Li G, et al. Methylation of bone SOST impairs SP7, RUNX2, and ER transactivation in patients with postmenopausal osteoporosis. *Biochem Cell Biol.* 2019 Aug;97(4):369-374. doi: 10.1139/bcb-2018-0170.
39. Wang P, Cao Y, Zhan D, et al. Influence of DNA methylation on the expression of OPG/RANKL in primary osteoporosis. *Int J Med Sci.* 2018 Oct 3;15(13):1480-1485. doi: 10.7150/ijms.27333.
40. Cheishvili D, Parashar S, Mahmood N, et al. Identification of an Epigenetic Signature of Osteoporosis in Blood DNA of Postmenopausal Women. *J Bone Miner Res.* 2018 Nov;33(11):1980-1989. doi: 10.1002/jbmr.3527.
41. Rajee MM, Ashma R. Epigenetic regulation of BMP2 gene in osteoporosis: a DNA methylation study. *Mol Biol Rep.* 2019 Apr;46(2):1667-1674. doi: 10.1007/s11033-019-04615-y.
42. Fernandez-Rebollo E, Eipel M, Seefried L, et al. Primary Osteoporosis Is Not Reflected by Disease-Specific DNA Methylation or Accelerated Epigenetic Age in Blood. *J Bone Miner Res.* 2018 Feb;33(2):356-361. doi: 10.1002/jbmr.3298.
43. Delgado-Calle J, Fernandez AF, Sainz J, et al. Genome-wide profiling of bone reveals differentially methylated regions in osteoporosis and osteoarthritis. *Arthritis Rheum.* 2013 Jan;65(1):197-205. doi: 10.1002/art.37753.
44. Del Real A, Perez-Campo FM, Fernandez AF, et al. Differential analysis of genome-wide methylation and gene expression in mesenchymal stem cells of patients with fractures and osteoarthritis. *Epigenetics.* 2017 Feb;12(2):113-122. doi: 10.1080/15592294.2016.1271854.
45. Morris JA, Tsai PC, Joehanes R, et al. Epigenome-wide Association of DNA Methylation in

- Whole Blood With Bone Mineral Density. *J Bone Miner Res*. 2017 Aug;32(8):1644-1650. doi: 10.1002/jbmr.3148.
46. Ebrahimi P, Luthman H, McGuigan FE, Akesson KE. Epigenome-wide cross-tissue correlation of human bone and blood DNA methylation - can blood be used as a surrogate for bone? *Epigenetics*. 2021 Jan;16(1):92-105. doi: 10.1080/15592294.2020.1788325.
47. Yang C, Dong Z, Ling Z, Chen Y. The crucial mechanism and therapeutic implication of RNA methylation in bone pathophysiology. *Ageing Res Rev*. 2022 Aug;79:101641. doi: 10.1016/j.arr.2022.101641.
48. Huang M, Xu S, Liu L, et al. m6A Methylation Regulates Osteoblastic Differentiation and Bone Remodeling. *Front Cell Dev Biol*. 2021 Dec 21;9:783322. doi: 10.3389/fcell.2021.783322.
49. Desrosiers R, Friderici K, Rottman F. Identification of methylated nucleosides in messenger RNA from Novikoff hepatoma cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1974 Oct;71(10):3971-5. doi: 10.1073/pnas.71.10.3971.
50. Wu Y, Xie L, Wang M, et al. Mettl3-mediated m6A RNA methylation regulates the fate of bone marrow mesenchymal stem cells and osteoporosis. *Nat Commun*. 2018 Nov 14;9(1):4772. doi: 10.1038/s41467-018-06898-4.
51. Liu Q, Li M, Jiang L, et al. METTL3 promotes experimental osteoarthritis development by regulating inflammatory response and apoptosis in chondrocyte. *Biochem Biophys Res Commun*. 2019 Aug 13;516(1):22-27. doi: 10.1016/j.bbrc.2019.05.168.
52. Shi H, Wei J, He C. Where, When, and How: Context-Dependent Functions of RNA Methylation Writers, Readers, and Erasers. *Mol Cell*. 2019 May 16;74(4):640-650. doi: 10.1016/j.molcel.2019.04.025.
53. Wang X, Zou C, Li M, et al. METTL14 upregulates TCF1 through m6A mRNA methylation to stimulate osteogenic activity in osteoporosis. *Hum Cell*. 2023 Jan;36(1):178-194. doi: 10.1007/s13577-022-00825-y.
54. Knuckles P, Lence T, Haussmann IU, et al. Zc3h13/Flacc is required for adenosine methylation by bridging the mRNA-binding factor Rbm15/Spenito to the m6A machinery component Wtap/Fl(2)d. *Genes Dev*. 2018 Mar 1;32(5-6):415-429. doi: 10.1101/gad.309146.117.
55. Kasowitz SD, Ma J, Anderson SJ, et al. Nuclear m6A reader YTHDC1 regulates alternative polyadenylation and splicing during mouse oocyte development. *PLoS Genet*. 2018 May 25;14(5):e1007412. doi: 10.1371/journal.pgen.1007412.
56. Qing Y, Dong L, Gao L, et al. R-2-hydroxyglutarate attenuates aerobic glycolysis in leukemia by targeting the FTO/m6A/PFKP/LDHB axis. *Mol Cell*. 2021 Mar 4;81(5):922-939.e9. doi: 10.1016/j.molcel.2020.12.026.
57. Yan G, Yuan Y, He M, et al. m6A Methylation of Precursor-miR-320/RUNX2 Controls Osteogenic Potential of Bone Marrow-Derived Mesenchymal Stem Cells. *Mol Ther Nucleic Acids*. 2020 Mar 6;19:421-436. doi: 10.1016/j.omtn.2019.12.001.
58. Li H, Fan J, Fan L, et al. MiRNA-10b Reciprocally Stimulates Osteogenesis and Inhibits Adipogenesis Partly through the TGF- β /SMAD2 Signaling Pathway. *Ageing Dis*. 2018 Dec 4;9(6):1058-1073. doi: 10.14336/AD.2018.0214.
59. Chamberlain G, Fox J, Ashton B, Middleton J. Concise review: mesenchymal stem cells: their phenotype, differentiation capacity, immunological features, and potential for homing. *Stem Cells*. 2007 Nov;25(11):2739-49. doi: 10.1634/stemcells.2007-0197.
60. Moerman EJ, Teng K, Lipschitz DA, Lecka-Czernik B. Aging activates adipogenic and suppresses osteogenic programs in mesenchymal marrow stroma/stem cells: the role of PPAR-gamma2 transcription factor and TGF-beta/BMP signaling pathways. *Ageing Cell*. 2004 Dec;3(6):379-89. doi: 10.1111/j.1474-9728.2004.00127.x.
61. Sun Z, Wang H, Wang Y, et al. MiR-103-3p targets the m6A methyltransferase METTL14 to inhibit osteoblastic bone formation. *Ageing Cell*. 2021 Feb;20(2):e13298. doi: 10.1111/ace1.13298.
62. Farooq Z, Banday S, Pandita TK, Altaf M. The many faces of histone H3K79 methylation. *Mutat Res Rev Mutat Res*. 2016 Apr-Jun;768:46-52. doi: 10.1016/j.mrrev.2016.03.005.
63. Wang L, Niu N, Li L, et al. *PLoS Biol*. 2018 Nov 13;16(11):e2006522. doi: 10.1371/journal.pbio.2006522.
64. Galvan ML, Paradise CR, Kubrova E, et al. Multiple pharmacological inhibitors targeting the epigenetic suppressor enhancer of zeste homolog 2 (Ezh2) accelerate osteoblast differentiation. *Bone*. 2021 Sep;150:115993. doi: 10.1016/j.bone.2021.115993.
65. Dudakovic A, Samsonraj RM, Paradise CR, et al. Inhibition of the epigenetic suppressor EZH2 primes osteogenic differentiation mediated by BMP2. *J Biol Chem*. 2020 Jun 5;295(23):7877-7893. doi: 10.1074/jbc.RA119.011685.
66. Das P, Veazey KJ, Van HT, et al. Histone methylation regulator PTIP is required to maintain normal and leukemic bone marrow niches. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2018 Oct 23;115(43):E10137-E10146. doi: 10.1073/pnas.1806019115.
67. Gao Y, Ge W. The histone methyltransferase DOT1L inhibits osteoclastogenesis and protects against osteoporosis. *Cell Death Dis*. 2018 Jan 18;9(2):33. doi: 10.1038/s41419-017-0040-5.
68. Chen Y, Sun Y, Xue X, Ma H. Comprehensive analysis of epigenetics mechanisms in osteoporosis. *Front Genet*. 2023 Mar 28;14:1153585. doi: 10.3389/fgene.2023.1153585.
69. Tyurin A, Shapovalova D, Gantseva H, et al. Association between miRNA Target Sites and Incidence of Primary Osteoarthritis in Women from Volga-Ural Region of Russia: A Case-Control Study. *Diagnostics (Basel)*. 2021 Jul 6;11(7):1222. doi: 10.3390/diagnostics11071222.
70. Gao F, Wang W. MicroRNA-96 promotes the proliferation of colorectal cancer cells and targets tumor protein p53 inducible nuclear protein 1, forkhead box protein O1 (FOXO1) and FOXO3a. *Mol Med Rep*. 2015 Feb;11(2):1200-6. doi: 10.3892/mmr.2014.2854.
71. Khan C, Pathe N, Fazal S, et al. Azacitidine in the management of patients with myelodysplastic syndromes. *Ther Adv Hematol*. 2012 Dec;3(6):355-73. doi: 10.1177/2040620712464882.
72. Khan H, Vale C, Bhagat T, Verma A. Role of DNA methylation in the pathogenesis and treatment of myelodysplastic syndromes. *Semin Hematol*. 2013 Jan;50(1):16-37. doi: 10.1053/j.seminhematol.2013.01.001.
73. Yu L, Xia K, Cen X, et al. DNA methylation of noncoding RNAs: new insights into osteogenesis and common bone diseases. *Stem Cell Res Ther*. 2020 Mar 6;11(1):109. doi: 10.1186/s13287-020-01625-7.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

08.02.2024/16.03.2024/21.03.2024

Заявление о конфликте интересов / Conflict of Interest Statement

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 24-25-00255 (<https://rscf.ru/project/24-25-00255/>). 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 been conducted under Russian Science Foundation Grants № 24-25-00255 (<https://rscf.ru/project/24-25-00255/>). 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.

Тюрин А.В. <https://orcid.org/0000-0002-0841-3024>

Ахиярова К.Э. <https://orcid.org/0000-0001-5965-2108>

Ялаев Б.И. <https://orcid.org/0000-0003-4337-1736>

Загидуллин Т.С. <https://orcid.org/0009-0004-1000-773X>

Хусаинова Р.И. <https://orcid.org/0000-0002-8643-850XF>