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 Издается с 2007 г.

Журнал включен в реферативную базу SCOPUS

2024;18(1)

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 содержание 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(1):1–121
Подписано в печать 14.02.2024
Отпечатано в типографии «БИпринт»

Тираж 3000 экз.

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

Электронная версия журнала — на сайте издательства ООО «ИМА-ПРЕСС»: **http://mrj.ima-press.net;**
в Научной электронной библиотеке: http://www.elibrary.ru

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 SCOPUS abstract database

2024;18(1)

С О Д Е Р Ж А Н И Е

ЛЕКЦИЯ

Сухинина А.В., Лила А.М., Смирнов А.В., Коротаева Т.В.
Современные визуализационные возможности в диагностике аксиального спондилоартрита: сходство и различия аксиального псориатического артрита и анкилозирующего спондилита ... 7

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Нурбаева К.С., Решетняк Т.М., Голоева Р.Г., Лила А.М., Насонов Е.Л.
Маркеры воспаления и активации нейтрофилов при болезни Бехчета ... 15

Четина Е.В., Маркова Г.А., Глемба К.Е., Макаров М.А.
Ассоциация высокой скорости гликолиза и активности разобщения окисления и фосфорилирования в клетках крови больных на поздней стадии остеоартрита коленного сустава с развитием послеоперационной боли ... 21

Ермолаева Е.В., Асеева Е.А., Никишина Н.Ю., Попкова Т.В., Лила А.М.
Индекс токсичности глюкокортикоидов у пациентов с системной красной волчанкой (предварительные данные) ... 28

Мазуров В.И., Эрдес Ш.Ф., Гайдукова И.З., Дубинина Т.В., Пристром А.М., Кундер Е.В., Сорока Н.Ф., Кастанаян А.А., Поварова Т.В., Жугрова Е.С., Плаксина Т.В., Шестерня П.А., Кропотина Т.В., Антипова О.В., Смолярчук Е.А., Цюпа О.А., Абдулганиева Д.И., Лапшина С.А., Кречикова Д.Г., Гордеев И.Г., Несмеянова О.Б., Иливанова Е.П., Стрелкова А.В., Тыренко В.В., Михайлова Е.А., Еремеева А.В.
Долгосрочная эффективность и безопасность нетакимаба у пациентов с активным анкилозирующим спондилитом: результаты трех лет применения в рамках международного многоцентрового рандомизированного двойного слепого клинического исследования III фазы BCD-085-5/ASTER ... 35

Зоткина К.Е., Торгашина А.В., Мячикова В.Ю., Маслянский А.Л.
Анализ клинических проявлений и спектра фармакотерапии в московской и санкт-петербургской когортах пациентов с болезнью Стилла взрослых ... 47

Гордеев А.В., Галушко Е.А., Матьянова Е.В., Пожидаев Е.В., Зоткин Е.Г., Лила А.М.
Особенности фармакотерапии больных ревматоидным артритом, ассоциированным с интерстициальным заболеванием легких ... 54

Каледа М.И., Никишина И.П., Латыпова А.Н., Юдкина Н.Н., Верижникова Ж.Г., Шаповаленко А.Н., Пачкория Т.Н.
Смешанное заболевание соединительной ткани с ювенильным началом: результаты одноцентрового ретроспективного исследования ... 62

Лила А.М., Каратеев А.Е., Алексеева Л.И., Таскина Е.А., Данилов Ан.Б., Живолупов С.А., Самарцев И.Н., Баранцевич Е.Р., Рачин А.П.
Длительное многоцентровое наблюдательное исследование препарата Алфлутоп в России: применение у пациентов с хронической болью в спине (сообщение 3) ... 70

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

Супрун М.Д., Шолкина П.А., Семенова Л.А., Ананьева Л.П.
Трудности дифференциальной диагностики очаговых образований в легких у пациентки с ревматоидным артритом, получавшей анти-В-клеточную терапию ритуксимабом. Описание клинического случая ... 76

Трофимова А.С., Шохин А.А., Трофимов Е.А., Шостак М.С.
Клинический случай системной склеродермии у мужчины: гендерные различия и возможности капилляроскопии ... 84

Кузьмина Я.И., Елисеев М.С.
Поражение позвоночника при подагре, симулирующее спондилоартрит (клинический случай) ... 90

ОБЗОРЫ

Паневин Т.С., Сметник А.А., Дубинина Т.В.
Проблемы контрацепции при ревматических заболеваниях: современное состояние проблемы и перспективы ... 95

Егорова О.Н., Тарасова Г.М., Койлубаева Г.М., Суханина А.Ю., Гусева И.А., Болотбекова А.М., Суйунбай кызы Г., Туратбекова А.Т., Окунова А.А., Абдыкеримов А.О., Решетняк Т.М.
Современные подходы к терапии артериита Такаясу ... 101

Эрдес Ш.Ф., Ачикян В.Ф., Агафонова Е.М.
Применение генно-инженерных биологических препаратов у пациентов с анкилозирующим спондилитом и кокситом: динамика клинико-лабораторных показателей и структурного прогрессирования ... 109

Желябина О.В., Елисеев М.С., Кузьмина Я.И.
Диета при подагре и гиперурикемии: несколько важных вопросов ... 117

C O N T E N T S

LECTURE

Sukhinina A.V., Lila A.M., Smirnov A.V., Korotaeva T.V.

Modern imaging techniques in the diagnosis of axial spondylitis: similarities and differences between axial psoriatic arthritis and ankylosing spondylitis 7

ORIGINAL INVESTIGATIONS

Nurbaeva K.S., Reshetnyak T.M., Goloeva R.G., Lila A.M., Nasonov E.L.

Inflammatory and neutrophil activation markers in Behзet's disease 15

Chetina E.B., Markova G.A., Glemba K.E., Makarov M.A.

Association of a high rate of glycolysis and the activity of the uncoupling of oxidation and phosphorylation in the blood cells of patients with late-stage knee osteoarthritis and the development of postoperative pain 21

Ermolaeva E.V., Aseeva E.A., Nikishina N.Yu., Popkova T.V., Lila A.M.

Glucocorticoid toxicity index in patients with systemic lupus erythematosus (preliminary data) 28

Mazurov V.I., Erdes Sh.F., Gaydukova I.Z., Dubinina T.V., Pristrom A.M., Kunder E.V., Soroka N.F., Kastanayan A.A., Povarova T.V., Zhugrova E.S., Plaksina T.V., Shesternya P.A., Kropotina T.V., Antipova O.V., Smolyarchuk E.A., Tsyupa O.A., Abdulganieva D.I., Lapshina S.A., Krechikova D.G., Gordeev I.G., Nesmeyanova O.B., Ilivanova E.P., Strelkova A.V., Tyrenko V.V., Mikhailova E.A., Eremeeva A.V.

Long-term efficacy and safety of netakimab in patients with active ankylosing spondylitis: results of three years of use in the international multicentre, randomized, double-blind, phase III clinical trial BCD-085-5/ASTERA 35

Zotkina K.E., Torgashina A.V., Myachikova V.Yu., Maslyansky A.L.

Analysis of clinical manifestations and spectrum of pharmacotherapy in Moscow and St. Petersburg cohorts of patients with adult-onset Still's disease 47

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

Peculiarities of pharmacotherapy of patients with rheumatoid arthritis associated with interstitial lung disease 54

Kaleda M.I., Nikishina I.P., Latypova A.N., Yudkina N.N., Verizhnikova Zh.G., Shapovalenko A.N., Pachkoria T.N.

Mixed connective tissue disease with juvenile onset: results of a retrospective single-center study 62

Lila A.M., Karateev A.E., Alexeeva L.I., Taskina E.A., Danilov An.B., Zhivolupov S.A., Samartsev I.N., Barantsevich E.R., Rachin A.P.

Alflutop Russian longitudinal multicenter observational study: use in patients with chronic back pain (message 3) 70

CLINICAL OBSERVATIONS

Suprun M.D., Sholkina P.A., Semyonova L.A., Ananyeva L.P.

Difficulties in the differential diagnosis of focal lung lesions in a patient with rheumatoid arthritis who has received anti-B-cell therapy with rituximab. Description of a clinical case 76

Trofimova A.S., Shokhin A.A., Trofimov E.A., Shostak M.S.

Clinical case of systemic sclerosis in a male patient: gender differences and possibilities of capillaroscopy 84

Kuzmina Y.I., Eliseev M.S.

Spinal involvement in gout simulating spondyloarthritis (clinical case) 90

REVIEWS

Panevin T.S., Smetnik A.A., Dubinina T.V.

Issues of contraception in rheumatic diseases: current status of the problem and perspectives 95

Egorova O.N., Tarasova G.M., Koylubaeva G.M., Sukhanina A.Yu., Guseva I.A., Bolotbekova A.M., Suyunbai kyzy G., Turatbekova A.T., Okunova A.A., Abdykerimov A.O., Reshetnyak T.M.

Modern approaches to the treatment of Takayasu arteritis 101

Erdes Sh.F., Achikyan V.F., Agafonova E.M.

The use of biologic therapy in patients with ankylosing spondylitis and coxitis: dynamics of clinical and laboratory parameters and structural progression 109

Zhelyabina O.V., Eliseev M.S., Kuzmina Y.I.

Diet for gout and hyperuricaemia: some important questions 117

ЛЕКЦИЯ/LECTURE

Современные визуализационные возможности в диагностике аксиального спондилоартрита: сходство и различия аксиального псориатического артрита и анкилозирующего спондилита

Сухинина А.В.[1], Лила А.М.[1,2], Смирнов А.В.[1], Коротаева Т.В.[1]
[1]ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва; [2]кафедра ревматологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва
[1]Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; [2]Россия, 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр.1

Поражение осевого скелета при псориатическом артрите (ПсА) часто сочетается с воспалительными изменениями периферических суставов и протекает бессимптомно или малосимптомно, а изменения в позвоночнике и крестцово-подвздошных суставах нередко являются рентгенологической находкой. В статье, по данным многочисленных исследований, сравниваются особенности поражения осевого скелета у пациентов с аксиальной формой псориатического артрита (аксПсА) и у больных анкилозирующим спондилитом, обсуждаются возможности их диагностики с помощью рентгенографии и магнитно-резонансной томографии (МРТ), в том числе с использованием современных методов, таких как диффузионно-взвешенная визуализация, контрастное динамическое сканирование, МРТ всего тела.
Основная сложность при диагностике аксПсА заключается в отсутствии общепринятой терминологии и единых диагностических критериев, что не позволяет четко дифференцировать аксПсА от других форм аксиального спондилоартрита. Определение самых ранних симптомов аксПсА помогает не только своевременно поставить диагноз и назначить соответствующее лечение, но и контролировать активность заболевания и динамику структурных изменений, что дает возможность адекватно корректировать проводимую терапию, необходимую для улучшения качества жизни пациентов.

Ключевые слова: *псориатический артрит; анкилозирующий спондилит; рентгенография; магнитно-резонансная томография; диагностика; позвоночник; крестцово-подвздошные суставы; сакроилиит; спондилит; PASRI; диффузионно-взвешенная визуализация; магнитно-резонансная томография всего тела.*
Контакты: *Анастасия Валерьевна Сухинина;* ***rheuma.sukhinina@gmail.com***
Для ссылки: *Сухинина АВ, Лила АМ, Смирнов АВ, Коротаева ТВ. Современные визуализационные возможности в диагностике аксиального спондилоартрита: сходство и различия аксиального псориатического артрита и анкилозирующего спондилита. Современная ревматология. 2024;18(1):7–14.* ***DOI:*** *10.14412/1996-7012-2024-1-7-14*

Modern imaging techniques in the diagnosis of axial spondylitis: similarities and differences between axial psoriatic arthritis and ankylosing spondylitis

Sukhinina A.V.[1], Lila A.M.[1,2], Smirnov A.V.[1], Korotaeva T.V.[1]
[1]V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow; [2]Department of Rheumatology Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Moscow
[1]34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia; [2]2/1, Barrikadnaya Street, Build. 1, Moscow 125993, Russia

Involvement of axial skeletal in psoriatic arthritis (PsA) is often associated with inflammatory changes in peripheral joints and is asymptomatic or minimally symptomatic, and changes in the spine and sacroiliac joints are often found only on X-ray. The article, which is based on numerous studies, compares the characteristics of axial skeletal lesions in patients with the axial form of psoriatic arthritis (axPsA) and in patients with ankylosing spondylitis and discusses the possibilities of their diagnosis using radiography and magnetic resonance imaging (MRI), including modern methods such as diffusion-weighted imaging, contrast-enhanced dynamic scanning and whole-body MRI.
The main difficulty in diagnosing axPsA is that there is no universally accepted terminology or standardized diagnostic criteria, making it difficult to clearly distinguish axPsA from other forms of axial spondyloarthritis. Determining the first symptoms of axPsA not only helps to make a timely diagnosis and prescribe appropriate treatment, but also to monitor the activity of the disease and the dynamics of structural changes, which allows appropriate adjustment of the therapy needed to improve the quality of life of patients.

Keywords: *psoriatic arthritis; ankylosing spondylitis; radiography; magnetic resonance imaging; diagnostics; spine; sacroiliac joints; sacroiliitis; spondylitis; PASRI; diffusion-weighted imaging; whole-body magnetic resonance imaging.*
Contact: *Anastasia Valerievna Sukhinina;* ***rheuma.sukhinina@gmail.com***
For reference: *Sukhinina AV, Lila AM, Smirnov AV, Korotaeva TV. Modern imaging techniques in the diagnosis of axial spondylitis: similarities and differences between axial psoriatic arthritis and ankylosing spondylitis. Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal. 2024;18(1):7–14.* ***DOI:*** *10.14412/1996-7012-2024-1-7-14*

Согласно современной концепции, к спондилоартритам (СпА) относятся заболевания, которые поражают преимущественно аксиальный скелет или периферические суставы/энтезисы/пальцы кистей и стоп. Они характеризуются наличием ассоциации с HLA-B27-антигеном, воспалительной боли в спине (ВБС), периферического артрита, энтезита и дактилита, а также внескелетных признаков, таких как увеит, псориаз и воспалительные заболевания кишечника. В 2011 г. Международное общество по оценке СпА (Assessment of SpondyloArthritis International Society, ASAS) представило концепцию заболевания с выделением двух форм – аксиальной (аксСпА) и периферической [1]. Прототипом аксСпА остается анкилозирующий спондилит (АС), однако поражение позвоночника наблюдается также и в половине случаев при псориатическом артрите (ПсА) [2].

Вовлечение крестцово-подвздошных суставов (КПС) и/или позвоночника – облигатный признак АС, в то время как при ПсА, наоборот, чаще всего поражаются периферические суставы и энтезисы, а аксиальные изменения могут либо отсутствовать, либо проявляться незначительно. Также следует отметить, что около 10% пациентов с АС имеют сопутствующий псориаз, а у 25–70% пациентов с псориазом диагностируется поражение позвоночника [3, 4]. При этом возникает вопрос, являются ли АС и аксиальный ПсА (аксПсА) разными фенотипами одного заболевания или это разные заболевания со схожими характеристиками? В настоящей статье проводится сравнение АС и аксПсА.

Клинические и генетические особенности ПсА в сравнении с АС

ПсА – хроническое воспалительное заболевание суставов, позвоночника и энтезисов, относящееся к группе периферических СпА, которое часто ассоциируется с псориазом [5]. ПсА встречается у лиц обоего пола, преимущественно трудоспособного возраста, у женщин протекает более тяжело [6].

В 1973 г. J.M. Moll и V. Wright [2] предложили классификацию ПсА, в которой выделено пять основных форм, включая асимметричный олигоартрит, симметричный полиартрит (ревматоидоподобный), спондилит, артрит дистальных межфаланговых суставов и мутилирующий артрит.

Частота поражения осевого скелета при ПсА зависит от длительности болезни и варьируется в широких пределах – от 25 до 70% [7, 8], обычно оно сочетается с признаками воспаления периферических суставов, а изолированное аксиальное поражение встречается сравнительно редко – в 2–5% случаев [9–10]. Аксиальные проявления при ПсА, как и при АС, включают воспалительные изменения КПС (сакроилиит, СИ) и/или позвоночника (спондилит) [11]. Однако при ПсА течение СИ и спондилита может быть бессимптомным даже при наличии рентгенологических изменений [12–14]. В таких случаях аксиальное поражение часто не диагностируется, в настоящее время оно мало изучено, в том числе из-за отсутствия этого параметра в индексах, оценивающих активность заболевания [14, 15].

Характерным признаком аксПсА и АС является ВБС. Одной из наиболее вероятных причин ее низкой выявляемости при ПсА может быть применение критериев ASAS [16], разработанных для диагностики ВБС у больных АС. Было показано, что при аскПсА эти критерии имеют невысокую чувствительность [17], особенно у женщин [16]. По данным M. Haroon и соавт. [18], чувствительность критериев ВБС и оценка активности аксПсА с помощью BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) является диагностически значимой только при наличии у больных активного воспаления. Для пациентов, находящихся в ремиссии, эти авторы рекомендуют использовать 3 из 5 критериальных признаков ВБС, предложенных экспертами ASAS. Тем не менее данных признаков для своевременной диагностики аксПсА явно недостаточно, поскольку этот фенотип имеет ряд особенностей, отличающих его от АС: дебют заболевания после 40 лет [19–21], преобладание лиц женского пола [19, 20], наличие активного периферического артрита [22], непостоянный и менее выраженный характер ВБС [23], бессимптомное течение спондилита и/или СИ при наличии рентгенологических изменений [12, 13, 22, 24], отсутствие выраженных ограничений движений в позвоночнике [15, 24], низкая или умеренная активность по индексам BASDAI и ASDAS (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score) [19], менее частое сочетание с антигеном HLA-B27 и более частое – с HLA-B08 [19, 20].

HLA-B27 является общим генетическим фактором риска для обоих заболеваний, при АС он встречается в 4 раза чаще, чем при ПсА [25]. В то же время у пациентов с ПсА в совокупности с другими признаками (мужской пол, периферический артрит, высокая лабораторная активность, псориаз) наличие антигена HLA-B27 может быть предиктором развития осевого поражения [9, 26] и более выраженных проявлений остеита по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) КПС [27].

При сравнении результатов определения активности заболевания с помощью индексов BASDAI и ASDAS при аксПсА отмечены более низкие их значения, чем при АС, в связи с чем целесообразность их применения для уточнения выраженности осевого поражения у пациентов с ПсА на сегодняшний день сомнительна [28, 29]. Учитывая часто малоили бессимптомный характер поражения позвоночника и КПС при ПсА, с целью диагностики спондилита и СИ необходимо более широко использовать методы визуализации – рентгенографию, компьютерную томографию или МРТ.

Вместе с тем в настоящее время отсутствует общепринятая дефиниция критериев диагноза аксПсА [30, 31]. Ранее для диагностики применяли модифицированные Нью-Йоркские критерии (1984), разработанные для АС [3, 9, 12], а затем – критерии ASAS для аксСпА [32]. С 2017 г. при диагностике аксПсА в большей степени ориентируются на результаты визуализационного обследования из-за отсутствия у большинства пациентов с ПсА (около 55%) ВБС, ограничения движений в позвоночнике, а также других характерных для аксСпА симптомов при наличии рентгенологических изменений преимущественно в позвоночнике [12, 13]. В Российской Федерации с 2021 г. диагностика спондилита при ПсА проводится в соответствии с федеральными клиническими рекомендациями [33], в которых учитывается присутствие 2 из 4 признаков:

- ВБС, соответствующей критериям ASAS (2009);
- ограничения подвижности в шейном (ШОП), грудном или поясничном (ПОП) отделах позвоночника в сагиттальной и фронтальной плоскостях;
- признаков двустороннего СИ ≥II стадии или одностороннего СИ ≥III стадии по Kellgren на обзорной рентгенограмме таза или синдесмофитов в позвоночнике;
- активного СИ по данным МРТ (остеит/отек костной ткани в области КПС в режиме STIR с подавлением жира).

Особенности поражения осевого скелета при ПсА по сравнению с АС: данные рентгенографии

Важным диагностическим и клиническим симптомом СпА является СИ. При ПсА рентгенологические признаки достоверного СИ часто определяются в среднем через 3–8 лет после начала заболевания [34, 35]. В отличие от АС, изменения в КПС при ПсА менее выражены, во многих случаях носят асимметричный характер, анкилоз суставов развивается редко, а поражение позвоночника может наблюдаться и при отсутствии СИ [15, 19, 24]. Учитывая данные особенности, для диагностики аксПсА необходимо выполнение рентгенографии не только КПС, но и позвоночника, так как спондилит также может протекать латентно [24], а рентгенологические изменения при этом нередко являются диагностической находкой. Тем не менее, несмотря на длительное бессимптомное течение псориатического спондилита, его рентгенологическое прогрессирование способно приводить к нарушению функции позвоночника [7].

При аксПсА чаще поражается ШОП [3, 36–38], а при АС – ПОП [39]. По данным K. Laiho и M. Kauppi [40], при вовлечении ШОП при ПсА «мишенью» являются дугоотростчатые суставы, что рентгенологически проявляется сужением суставных щелей или анкилозом и нередко вызывает ограничение подвижности данного отдела, тогда как при АС аналогичные признаки наблюдаются в ПОП [29]. Помимо этого, ПсА свойственно поражение атлантоосевого сустава [41], которое может стать причиной его нестабильности или подвывиха. Частота данного осложнения СпА варьируется в широких пределах: у пациентов с АС оно встречается в 2–21% случаев, при ПсА – в 5–23% [42]. Спондилит ШОП при ПсА нередко протекает субклинически [40, 43] и/или изолированно [15, 24, 38, 44]. Для аксПсА характерно асимметричное или «случайное» расположение синдесмофитов, которые внешне выглядят более крупными и несмыкающимися [39, 45]. Наиболее типичным рентгенологическим проявлением спондилита при аксПсА является наличие паравертебрального оссификата (парасиндесмофита) – варианта обызвествления передней продольной связки позвоночника [45, 46].

Оценка рентгенологических изменений КПС при ПсА заимствована из определения стадий СИ при АС [47]. Для мониторинга структурных нарушений в позвоночнике используется модифицированная шкала оценки рентгенологических изменений, разработанная для АС (modified Stoke Ankylosing Spondylitis Spinal Score, mSASSS), основанная на исследовании ШОП и ПОП в боковых проекциях [48]. Принимая во внимание частое вовлечение задних структур позвоночника при ПсА, при оценке рентгенограмм ШОП следует помнить о патологии не только позвонков и связок, но и дугоотростчатых суставов.

Для анализа таких изменений при аксПсА с учетом описанных выше данных недавно был разработан индекс PASRI (Psoriatic Arthritis Spondylitis Radiology Index), который включает счет рентгенологических изменений как в КПС и позвоночнике, так и в дугоотростчатых суставах ШОП и ПОП (см. таблицу) [49–51]. Вместе с тем данные рентгенографии не позволяют установить наличие или отсутствие активного воспаления в КПС и/или позвоночнике, визуализация которого, особенно на ранних стадиях, возможна с помощью МРТ.

Роль МРТ в диагностике аксПсА

Сегодня МРТ – наиболее чувствительный метод выявления и мониторинга как СИ, так и спондилита. Для

Индекс PASRI
PASRI (Psoriatic Arthritis Spondylitis Radiology Index)

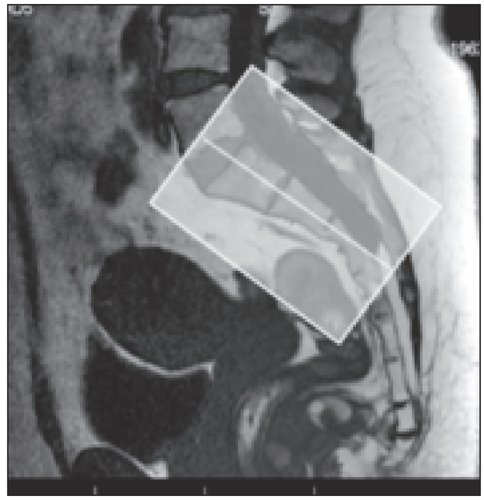
КПС	
Оценка каждого КПС с использованием индекса BASRI	0 – норма; 1 – подозрение на наличие изменений; 2 – локальные эрозии и небольшой субхондральный остеосклероз без изменения ширины суставной щели; 3 – множественные эрозии, выраженный субхондральный остеосклероз, частичный анкилоз суставов; 4 – полный анкилоз суставов Максимальный счет – 8 баллов
ПОП	
Оценка тел позвонков проводится от нижней границы TXII до верхней границы SI. Снимок должен быть выполнен как в переднезадней, так и в боковой проекциях. Следует использовать оценку mSASSS (0–3 балла)	0 – норма; 1 – эрозия или остеосклероз в области передних углов, симптом квадратизации тела позвонка; 2 – синдесмофиты в области передних углов тел позвонков, не соединяющихся между собой в единый блок; 3 – мостовидные синдесмофиты, объединяющие тела позвонков в единый блок Максимальный счет – 36 баллов
ШОП	
Оценка проводится от нижней границы CII до верхней границы CVI. Необходимо использовать только боковую проекцию. Следует использовать оценку mSASSS (0–3 балла)	0 – норма; 1 – эрозия или остеосклероз в области передних углов, симптом квадратизации тела позвонка; 2 – синдесмофиты в области передних углов тел позвонков, не соединяющихся между собой в единый блок; 3 – мостовидные синдесмофиты, объединяющие тела позвонков в единый блок. Добавить 1 балл за каждый анкилозированный дугоотростчатый сустав ($C_{II–III}$, $C_{III–IV}$, $C_{IV–V}$, $C_{V–VI}$) Максимальный счет – 28 баллов
Максимальный общий счет – 72 балла	

Примечание. BASRI – Bath Ankylosing Spondylitis Radiology Index.

оценки патологических изменений на ранних стадиях МРТ является наиболее предпочтительным методом визуализации [35, 52, 53].

ASAS предложило использовать МРТ для верификации СИ как одного из важных классификационных критериев аксСпА [54]. Согласно существующим рекомендациям [55], все последовательности и режимы должны быть оценены единовременно, при этом необходимо учитывать возможность появления артефактов.

Для изучения КПС применяют режимы T1 и STIR T2/FatSat в полукорональной (semi-coronal) проекции (срезы выставляют параллельно первому крестцовому позвонку; (см. рисунок) и в спорных случаях – в полуаксиальной. С целью выявления воспалительных изменений в позвоночнике выполняют МРТ в сагиттальной и аксиальной проекциях в тех же режимах, что и при исследовании КПС.



Расположение срезов при полукорональной проекции
Slice placement in semicoronal view

Для мониторинга характера и площади воспалительных изменений в КПС в клинических исследованиях, а также в реальной клинической практике применяются системы, разработанные для аксСпА, такие как индекс SPARCC (Spondyloarthritis Research Consortium of Canada), Берлинский и Лидский счет, а для позвоночника – Берлинский счет и Канадская система оценки воспалительных изменений. Однако специальный счет для оценки динамики поражения при аксПсА по данным МРТ до настоящего времени отсутствует.

Недавно при аксСпА была предложена новая система оценки воспалительных и структурных изменений позвоночника – CANDEN (CANada-DENmark MRI working group) [56, 57], которая учитывает признаки как активного, так и хронического воспаления не только в телах позвонков, но и в фасеточных суставах, остистых и поперечных отростках, ребрах и мягких тканях, что может быть использовано и для анализа аксПсА. По мнению разработчиков, система оценки CANDEN позволит более точно идентифицировать заболевания из группы аксСпА, в дальнейшем это может способствовать улучшению их диагностики и лечения.

Новые методы визуализации КПС и позвоночника при аксСпА

В настоящее время активно изучаются метод диффузионно-взвешенной визуализации (diffusion weighted imaging, DWI) в сочетании с картами измеряемого коэффициента диффузии (ИКД-карты), а также контрастное динамическое сканирование (dynamic contrast-enhanced, DCE). Пока нет единого мнения о значимости данных последовательностей при оценке КПС. С одной стороны, в большинстве современных исследований они описываются как высокочувствительные методы ранней диагностики СИ, которые позволяют дополнительно количественно оценить воспалительные изменения с целью мониторинга активности заболевания [58–63]. Так, Z. Bozgeyik и соавт. [64] использовали ИКД-карты при обследовании 13 пациентов с ВБС и 29 пациентов с хронической неспецифической болью в поясничном отделе позвоночника. Было установлено, что счет ИКД-карт у больных с СИ был значительно выше, чем у пациентов с неспецифической болью в спине. Авторы пришли к выводу, что DWI является чувствительным методом, который может использоваться как для ранней диагностики, так и для оценки динамики воспалительных изменений в КПС. С другой стороны, ряд авторов ставит под сомнение ценность включения этих последовательностей в основной протокол исследования КПС [65].

Имеются данные о высокой чувствительности DWI в случаях явной патологии (при наличии остеита). Изображения в таком режиме были более четкими, в то же время при слабо выраженных изменениях DWI-режим не позволял определить наличие очагов воспаления, в отличие от режимов STIR T2 и FatSat [66].

До недавнего времени DWI-режим применялся для диагностики заболеваний головного мозга [67], однако сейчас возможности его использования расширились. Так, DWI является перспективным методом оценки заболеваний костной системы [68–70], однако его диагностическая ценность при активном СИ изучена недостаточно. Установлено, что с помощью DCE- и DWI-режимов можно получить дополнительную информацию о воспалительной активности в конкретной области. Уже известно, что DCE является хорошим методом для выявления воспаления в КПС на разных стадиях у пациентов со СпА [71], а DWI может быть использован как для оценки повреждений позвонков, ранней идентификации дегенеративных изменений диска и грыж [72], так и для дифференциации злокачественных новообразований и инфекционных изменений в позвоночнике, таких как туберкулез или гнойные инфекции [73].

DWI чувствителен к движению протонов воды в ткани: чем больше длина свободного пробега молекул воды, тем больше потеря сигнала, полученная диффузионно-взвешенной последовательностью [74]. Метод доказал свою эффективность в качестве диагностического инструмента при изменении соотношения внеклеточной жидкости (с низким сигналом DWI) к внутриклеточной (с высоким сигналом DWI), что может быть связано с воспалительными изменениями. При этом интенсивность сигнала в DWI определяется не только скоростью диффузии, но и временем релаксации T1-, T2-взвешенных изображений и протонной плотностью. Относительный вклад этих факторов зависит от параметров последовательности (TE, TR, времени диффузии, напряженности диффузионного градиента и т. п.). В связи с этим с целью исключения влияния диффузии на другие параметры рассчитываются ИКД-карты (ИКД-изображения), на которых серый цвет характеризуется (с помощью пикселей) распределением коэффициентов диффузии в обследуемой зоне: чем меньше степень выраженности диффузии, тем темнее пиксели. Получаемые значения ИКД-карт зависят от процессов диффузии в различных структурах, внутриклеточных и межуточных пространствах. ИКД-изображения не содержат ни T1-, ни T2-составляющих и, таким образом, позволяют исключить артефакты.

Пока данных о применении DWI и DCE недостаточно, в связи с чем применение этих последовательностей для диагностики, дифференциальной диагностики и количественного мониторинга при аксСпА представляется перспективной темой для последующих исследований. С нашей точки зрения, метод DWI является более удобным, так как, в отличие от DCE, не требует использования гадолиния.

Помимо DWI- и DCE-режимов, с целью улучшения диагностики воспалительных изменений в суставах в настоящее время может выполняться МРТ всего тела (ВТ-МРТ).

ВТ-МРТ

Показана эффективность ВТ-МРТ при выявлении изменений в опорно-двигательном аппарате у больных с онкологическими заболеваниями, особенно при метастазировании солидных опухолей, множественной миеломе и лимфомах [75–78], а также при оценке ответа на терапию [79–81]. На протяжении двух десятилетий происходило совершенствование методов визуализации, в результате чего увеличился охват изучаемой области, сократилось время исследования, улучшилось качество изображения. Повышение чувствительности МРТ как метода выявления патологических изменений в костях, суставах, мышцах, связках и сухожилиях закономерно способствовало ее более частому применению в ревматологии, неврологии и других областях медицины [82].

При лечении ПсА и аксСпА важно контролировать активность заболевания и динамику структурных изменений [83], что возможно с помощью ВТ-МРТ за счет увеличения охвата пораженной области с визуализацией активных и хронических изменений в суставах, сухожилиях и энтезисах [84]. В свою очередь, это позволяет обнаруживать патологические изменения в позвоночнике, костях таза, крупных и мелких суставах независимо от выраженности клинических проявлений [85]. При использовании данного метода за одно обследование можно оценить все периферические и осевые суставы, включая позвоночник и КПС [86, 87]. R.P. Poggenborg и соавт. [88] при проведении сравнительной оценки общей активности заболевания и наличия структурных изменений у пациентов с ПсА и аксСпА с помощью ВТ-МРТ показали, что поражение КПС наиболее часто наблюдалось при аксСпА, а структурные изменения суставов, особенно коленных суставов и суставов кистей, – при ПсА. Обнаруженные при МРТ изменения коррелировали с клиническими проявлениями заболеваний. Авторы отмечают, что при исследовании таких областей, как тазобедренные и коленные суставы, бедренные кости, позвоночник и КПС, в большинстве случаев отмечалось хорошее качество изображения, однако более «дистальные» отделы (локтевые суставы, суставы кистей и стоп) визуализировались хуже. Вероятно, причинами ухудшения качества изображения и читаемости снимков были артефакты движения, а также некорректная укладка пациента. Следует отметить, что, несмотря на нечеткое изображение некоторых областей, исследование продемонстрировало большой вклад метода в оценку активности ПсА и СпА, а также распространенности поражения. Дальнейшее совершенствование оборудования позволит улучшить качество изображений, а также повысить значимость ВТ-МРТ в клинической практике в целом [89].

Заключение

Поражение позвоночника занимает важное место в клинической картине ПсА и в настоящее время активно изучается. Вместе с тем отсутствие общепринятой терминологии и единых диагностических критериев не позволяет четко дифференцировать аксПсА от других форм аксСпА, а с учетом довольно редкого изолированного поражения осевого скелета возникают сложности в определении распространенности данной патологии. Поэтому комплексная оценка клинико-лабораторных и инструментальных данных (рентгенологических и МРТ) у пациентов с аксПсА будет способствовать значительному улучшению как диагностических, так и терапевтических возможностей. Перспективным при аксСпА представляется и применение новых инструментальных методов, в частности DWI, DCE, а также ВТ-МРТ.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewe R, et al. The Assessment of SpondyloArthritis International Society classification criteria for peripheral spondyloarthritis and for spondyloarthritis in general. *Ann Rheum Dis.* 2011 Jan; 70(1):25-31. doi: 10.1136/ard.2010.133645. Epub 2010 Nov 24.
2. Moll JM, Wright V. Psoriatic arthritis. *Semin Arthritis Rheum.* 1973;3(1):55-78. doi: 10.1016/0049-0172(73)90035-8.
3. Gladman DD. Axial disease in psoriatic arthritis. *Curr Rheumatol Rep.* 2007 Dec;9(6): 455-60. doi: 10.1007/s11926-007-0074-2.
4. Baraliakos X, Coates LC, Braun J. The involvement of the spine in psoriatic arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2015 Sep-Oct;33(5 Suppl 93):S31-5. Epub 2015 Oct 15.
5. Насонов ЕЛ, Коротаева ТВ, Лила АМ, Кубанов АА. Можно ли предотвратить развитие псориатического артрита у пациентов с псориазом? Научно-практическая ревматология. 2019;57(3):250-254. [Nasonov EL, Korotaeva TV, Lila AM, Kubanov AA. Is it possible to prevent the development of psoriatic arthritis in patients with psoriasis? *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya.* 2019;57(3):250-254. (In Russ.)].
6. Hojgaard P, Ballegaard Ch, Cordtz R. Gender differences in biologic treatment outcomes – a study of 1750 patients with psoriatic arthritis using Danish Health Care Registers. *Rheumatology (Oxford).* 2018 Sep 1; 57(9):1651-1660. doi: 10.1093/rheumatology/key140.
7. Fernandez-Sueiro JL. The Challenge and Need of Defining Axial Psoriatic. *J Rheumatol.* 2009 Dec;36(12):2633-4. doi: 10.3899/jrheum.091023.
8. De Vlam K, Lories R, Steinfeld S, et al. Is Axial Involvement Underestimated in Patients with Psoriatic Arthritis? Data from the BEPAS Cohort. *Ann Rheum Dis.* 2016;75: 1156-7.
9. Chandran V, Tolusso DC, Cook RJ, Gladman DD. Risk factors for axial inflammatory arthritis in patients with psoriatic arthritis. *J Rheumatol.* 2010 Apr;37(4):809-15. doi: 10.3899/jrheum.091059. Epub 2010 Mar 15.
10. Mease PJ, Gladman DD, Papp KA, et al. Prevalence of rheumatologist-diagnosed psoriatic arthritis in patients with psoriasis in European/North American dermatology clinics. *J Am Acad Dermatol.* 2013 Nov;69(5): 729-735. doi: 10.1016/j.jaad.2013.07.023. Epub 2013 Aug 24.
11. Van der Heijde D, Østergaard M. Assessment of disease activity and damage in inflammatory arthritis. In: Bijlsma JW, Faarvang KL, editors. EULAR Textbook on Rheu-

matic Diseases. London: BMJ Publishing Group Ltd; 2009.
12. Chandran V, Barrett J, Schentag CT, et al. Axial psoriatic arthritis: Update on a longterm prospective study. *J Rheumatol*. 2009 Dec; 36(12):2744-50. doi: 10.3899/jrheum.090412. Epub 2009 Nov 2.
13. Hanly JG, Russell ML, Gladman DD. Psoriatic spondyloarthropathy: A long term prospective study. *Ann Rheum Dis*. 1988 May; 47(5):386-93. doi: 10.1136/ard.47.5.386.
14. Queiro R, Belzunegui J, Gonzalez C, et al. Clinically asymptomatic axial disease in psoriatic spondyloarthropathy. A retrospective study. *Clin Rheumatol*. 2002 Feb;21(1):10-3. doi: 10.1007/s100670200003.
15. Gladman DD, Brubacher B, Buskila D, et al. Differences in the expression of spondyloarthropathy: A comparison between ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis. *Clin Invest Med*. 1993 Feb;16(1):1-7.
16. Sieper J, van der Heijde D, Landewe R, et al. New criteria for inflammatory back pain in patients with chronic back pain: A real patient exercise by experts from the Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS). *Ann Rheum Dis*. 2009 Jun;68(6): 784-8. doi: 10.1136/ard.2008.101501. Epub 2009 Jan 15.
17. Aydin SZ, Kilic L, Kucuksahin O, et al. Performances of inflammatory back pain criteria in axial psoriatic arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2017 Nov 1;56(11):2031-2032. doi: 10.1093/rheumatology/kex307.
18. Haroon M, Gallagher P, FitzGerald O. Inflammatory back pain criteria perform well in subset of patients with active axial psoriatic arthritis but not among patients with established axial disease. *Ann Rheum Dis*. 2019 Jul; 78(7):1003-1004. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-214583. Epub 2018 Dec 14.
19. Feld J, Ye JY, Chandran V, et al. Is axial psoriatic arthritis distinct from ankylosing spondylitis with and without concomitant psoriasis? *Rheumatology (Oxford)*. 2020 Jun 1; 59(6):1340-1346. doi: 10.1093/rheumatology/kez457.
20. Mease PJ, Marchese M, Mclean R, et al. OP0049 Comparison of baseline disease activity and patient (pt)-reported outcomes (PROS) between pts with psoriatic arthritis and axial involvement (axial PSA) and axial spondyloarthritis (axial SPA) from the CORRONA PSA/SPA registry. *Ann Rheum Dis*. 2021;80(Suppl 1):26. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-eular.137.
21. Gubar E, Korotaeva T, Korsakova Y, et al. Clinical and radiographic phenotype of axial psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2022;81(1): 1592. doi: 10.1136/annrheumdis-2022-eular.1564.
22. Aydin SZ, Kucuksahin O, Kilic L, et al. Axial psoriatic arthritis: the impact of underdiagnosed disease on outcomes in real life. *Clin Rheumatol*. 2018 Dec;37(12):3443-3448. doi: 10.1007/s10067-018-4173-4. Epub 2018 Jun 13.
23. Губарь ЕЕ, Логинова ЕЮ, Смирнов АВ и др. Клинико-инструментальная характеристика аксиального поражения при раннем периферическом псориатическом артрите (данные исследования РЕМАРКА). Научно-практическая ревматология. 2018;56(1):34-40.
[Gubar' EE, Loginova EYu, Smirnov AV, et al. Clinical and instrumental characteristics of axial lesion in early peripheral psoriatic arthritis (REMARKA study data). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2018;56(1):34-40. (In Russ.)].
24. Jadon DR, Sengupta R, Nightingale A, et al. Axial Disease in Psoriatic Arthritis study: Defining the clinical and radiographic phenotype of psoriatic spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2017 Apr;76(4):701-707. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209853. Epub 2016 Dec 2.
25. Eder L, Chandran V, Gladman DD. What have we learned about genetic susceptibility in psoriasis and psoriatic arthritis? *Curr Opin Rheumatol*. 2015 Jan;27(1):91-8. doi: 10.1097/BOR.0000000000000136.
26. Губарь ЕЕ, Логинова ЕЮ, Корсакова ЮЛ и др. Возможности скрининга высокого риска поражения осевого скелета при псориатическом артрите. Современная ревматология. 2020;14(3):34-38.
[Gubar' EE, Loginova EYu, Korsakova YuL, et al. Possibilities of screening for a high-risk axial skeletal lesion in psoriatic arthritis. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2020;14(3):34-38. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2020-3-34-38
27. Castillo-Gallego C, Aydin SZ, Emery P, et al. Magnetic resonance imaging assessment of axial psoriatic arthritis: Extent of disease relates to HLA-B27. *Arthritis Rheum*. 2013 Sep; 65(9):2274-8. doi: 10.1002/art.38050.
28. Braun J, Landewe RBM. No efficacy of anti-IL-23 therapy for axial spondyloarthritis in randomised controlled trials but in post-hoc analyses of psoriatic arthritis-related 'physician-reported spondylitis'? *Ann Rheum Dis*. 2022 Apr;81(4):466-468. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-221422. Epub 2021 Oct 16.
29. Poddubnyy D, Jadon DR, van den Bosch F, et al. Axial involvement in psoriatic arthritis: An update for rheumatologists. *Semin Arthritis Rheum*. 2021 Aug;51(4):880-887. doi: 10.1016/j.semarthrit.2021.06.006. Epub 2021 Jun 19.
30. Lubrano E, Parsons WJ, Marchesoni A, et al. The definition and measurement of axial psoriatic arthritis. *J Rheumatol Suppl*. 2015 Nov;93:40-2. doi: 10.3899/jrheum.150634.
31. Lubrano E, Spadaro A. Axial psoriatic arthritis: an intriguing clinical entity or a subset of an intriguing disease? *Clin Rheumatol*. 2012 Jul;31(7):1027-32. doi: 10.1007/s10067-012-1990-8. Epub 2012 May 3.
32. 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.
33. Клинические рекомендации. Псориаз артропатический. Псориатический артрит. 2021.
[Clinical recommendations. Psoriasis is arthropathic. *Psoriatic arthritis*. 2021]. https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/562_2.
34. Bennett AN, McGonagle D, O'Connor P, et al. Severity of baseline magnetic resonance imaging-evident sacroiliitis and HLA-B27 status in early inflammatory back pain predict radiographically evident ankylosing spondylitis at eight years. *Arthritis Rheum*. 2008 Nov; 58(11):3413-8. doi: 10.1002/art.24024.
35. Oostveen J, Prevo R, den Boer J, van de Laar M. Early detection of sacroiliitis on magnetic resonance imaging and subsequent development of sacroiliitis on plain radiography. A prospective, longitudinal study. *J Rheumatol*. 1999 Sep;26(9):1953-8.
36. Feld J, Chandran V, Haroon N, et al. Axial disease in psoriatic arthritis and ankylosing spondylitis: A critical comparison. *Nat Rev Rheumatol*. 2018 Jun;14(6):363-371. doi: 10.1038/s41584-018-0006-8.
37. Kilic G, Kilic E, Nas K, et al. Comparison of ASDAS and BASD AI as a measure of disease activity in axial psoriatic arthritis. *Clin Rheumatol*. 2015 Mar;34(3):515-21. doi: 10.1007/s10067-014-2734-8. Epub 2014 Jul 2.
38. Salvarani C, Macchioni P, Cremonesi T, et al. The cervical spine in patients with psoriatic arthritis: A clinical, radiological and immunogenetic study. *Ann Rheum Dis*. 1992 Jan; 51(1):73-7. doi: 10.1136/ard.51.1.73.
39. Helliwell PS, Hickling P, Wright V. Do the radiological changes of classic ankylosing spondylitis differ from the changes found in the spondylitis associated with inflammatory bowel disease, psoriasis, and reactive arthritis? *Ann Rheum Dis*. 1998 Mar;57(3):135-40. doi: 10.1136/ard.57.3.135.
40. Laiho K, Kauppi M. The cervical spine in patients with psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2002 Jul;61(7):650-2. doi: 10.1136/ard.61.7.650.
41. Blau RH, Kaufman RL. Erosive and subluxing cervical spine disease in patients with psoriatic arthritis. *J Rheumatol*. 1987 Feb; 14(1):111-7.
42. Queiro R, Sarasqueta C, Torre JC, et al. Prevalence and predictors of cervical involvement in psoriatic spondyloarthropathy. *J Clin Rheumatol*. 2002 Feb;8(1):23-9. doi: 10.1097/00124743-200202000-00006.
43. Jeannou J, Goupille P, Avimadje MA, et al. Cervical spine involvement in psoriatic arthritis. *Rev Rhum Engl Ed*. 1999 Dec;66(12): 695-700.
44. Chandran V. Psoriatic spondylitis or ankylosing spondylitis with psoriasis: Same or different? *Curr Opin Rheumatol*. 2019 Jul;31(4): 329-334. doi: 10.1097/BOR.0000000000000609.
45. Helliwell PS. Axial disease in psoriatic arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2020 Jun 1;

59(6):1193-1195. doi: 10.1093/rheumatology/kez629.
46. Bywaters EG, Dixon AS. Paravertebral ossification in psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis.* 1965 Jul;24(4):313-31. doi: 10.1136/ard.24.4.313.
47. Van der Linden S, Valkenburg Ha, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis Rheum.* 1984 Apr;27(4):361-8. doi: 10.1002/art.1780270401.
48. Смирнов АВ. Лучевая диагностика анкилозирующего спондилита (болезни Бехтерева). Москва: ИМА-ПРЕСС; 2020. С. 98. [Smirnov AV. *Luchevaya diagnostika ankiloziruyushchego spondilita (bolezni Bekhtereva)* [Radiation diagnosis of ankylosing spondylitis (Bekhterev's disease)]. Moscow: IMA-PRESS; 2020. P. 98].
49. Lubrano E, Marchesoni A, Olivieri I, et al. Psoriatic arthritis spondylitis radiology index: a modified index for radiologic assessment of axial involvement in psoriatic arthritis. *J Rheumatol.* 2009 May;36(5):1006-11. doi: 10.3899/jrheum.080491. Epub 2009 Mar 30.
50. Biagioni BJ, Gladman DD, Cook RJ, et al. Reliability of radiographic scoring methods in axial psoriatic arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2014 Sep;66(9):1417-22. doi: 10.1002/acr.22308.
51. Смирнов АВ. Атлас лучевой диагностики псориатического артрита. Москва: ИМА-ПРЕСС; 2022. С. 47. [Smirnov AV. *Atlas luchevoi diagnostiki psoriaticheskogo artrita* [Atlas of radiation diagnosis of psoriatic arthritis]. Moscow: IMA-PRESS; 2022. P. 47].
52. Docherty P, Mitchell MJ, MacMillan L, et al. Magnetic resonance imaging in the detection of sacroiliitis. *J Rheumatol.* 1992 Mar;19(3):393-401.
53. Blum U, Buitrago-Tellez C, Mundinger A, et al. Magnetic resonance maging (MRI) for detection of active sacroiliitis – a prospective study comparing conventional radiography, scintigraphy, and contrast enhanced MRI. *J Rheumatol.* 1996 Dec;23(12):2107-15.
54. Rudwaleit M, Landewe R, van der Heijde D, et al. SpondyloArthritis international Society (ASAS) classification criteria for axial spondyloarthritis (Part I): Classification of paper patients by expert opinion including uncertainty appraisal. *Ann Rheum Dis.* 2009 Jun;68(6):770-6. doi: 10.1136/ard.2009.108217. Epub 2009 Mar 17.
55. Maksymowych WP, Lambert RGW, Østergaard M, et al. MRI lesions in the sacroiliac joints of patients with spondyloarthritis: an update of definitions and validation by the ASAS MRI working group. *Ann Rheum Dis.* 2019 Nov;78(11):1550-1558. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215589. Epub 2019 Aug 17.
56. Krabbe S, Sørensen IJ, Jensen B, et al. Inflammatory and structural changes in vertebral bodies and posterior elements of the spine in axial spondyloarthritis: Construct validity, responsiveness and discriminatory ability of the anatomy-based CANDEN scoring system in a randomised placebo-controlled trial. *RMD Open.* 2018 Mar 16;4(1):e000624. doi: 10.1136/rmdopen-2017-000624. eCollection 2018.
57. Krabbe S, Østergaard M, Pedersen SJ, et al. Canada-Denmark MRI scoring system of the spine in patients with axial spondyloarthritis: Updated definitions, scoring rules and inter-reader reliability in a multiple reader setting. *RMD Open.* 2019 Oct 13;5(2):e001057. doi: 10.1136/rmdopen-2019-001057. eCollection 2019.
58. Gaspersic N, Sersa I, Jevtic V, et al. Monitoring ankylosing spondylitis therapy by dynamic contrast-enhanced and diffusion-weighted magnetic resonance imaging. *Skeletal Radiol.* 2008 Feb;37(2):123-31. doi: 10.1007/s00256-007-0407-2. Epub 2007 Nov 22.
59. Zhang M, Zhou L, Huang N, et al. Assessment of active and inactive sacroiliitis in patients with ankylosing spondylitis using quantitative dynamic contrast-enhanced MRI. *J Magn Reson Imaging.* 2017 Jul;46(1):71-78. doi: 10.1002/jmri.25559. Epub 2016 Nov 16.
60. Ai F, Ai T, Li X, et al. Value of diffusion-weighted magnetic resonance imaging in early diagnosis of ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int.* 2012 Dec;32(12):4005-13. doi: 10.1007/s00296-011-2333-9. Epub 2012 Jan 3.
61. Sahin N, Hacibeyoglu H, Ince O, et al. Is there a role for DWI in the diagnosis of sacroiliitis based on ASAS criteria? *Int J Clin Exp Med.* 2015 May 15;8(5):7544-52. eCollection 2015.
62. Ning Q, Fan T, Ren H, et al. Differentiating active from Inactive Sacroiliitis in ankylosing spondylitis by combination of DWI and Magnetization Transfer Imaging. *Pak J Med Sci.* 2023 Mar-Apr;39(2):417-422. doi: 10.12669/pjms.39.2.6094.
63. Guo C, Zheng K, Xie Z, et al. Intravoxel incoherent motion diffusion-weighted imaging as a quantitative tool for evaluating disease activity in patients with axial spondyloarthritis. *Clin Radiol.* 2022 Jun;77(6):e434-e441. doi: 10.1016/j.crad.2022.02.004. Epub 2022 Feb 27.
64. Bozgeyik Z, Ozgocmen S, Kocakoc E. Role of diffusion-weighted MRI in the detection of early active sacroiliitis. *AJR Am J Roentgenol.* 2008 Oct;191(4):980-6. doi: 10.2214/AJR.07.3865.
65. Boy FN, Kayhan A, Karakas HM, et al. The role of multi-parametric MR imaging in the detection of early inflammatory sacroiliitis according to ASAS criteria. *Eur J Radiol.* 2014 Jun;83(6):989-996. doi: 10.1016/j.ejrad.2014.03.002. Epub 2014 Mar 22.
66.Boy FN, Kayhan A, Karakas HM, et al. The role of multi-parametric MR imaging in the detection of early inflammatory sacroiliitis according to ASAS criteria. *Eur J Radiol.* 2014 Jun;83(6):989-996. doi: 10.1016/j.ejrad.2014.03.002. Epub 2014 Mar 22.
67. Корниенко ВН, Пронин ИН. Диагностическая нейрорадиология. Москва: Медицина; 2006. 1327 с. [Kornienko VN, Pronin IN. *Diagnosticheskaya neiroradiologiya* [Diagnostic Neuroradiology]. Moscow: Meditsina; 2006. 1327 p.].
68. Ward R, Caruthers S, Yablon C, et al. Analysis of diffusion changes in posttraumatic bone marrow using navigator-corrected diffusion gradients. *AJR Am J Roentgenol.* 2000 Mar;174(3):731-4. doi: 10.2214/ajr.174.3.1740731.
69. Baur A, Stäbler A, Brüning R, et al. Diffusion-weighted MRI of bone marrow: differentiation of benign versus pathologic compression fractures. *Radiology*. 1998 May;207(2):349-56. doi: 10.1148/radiology.207.2.9577479.
70. Chan JH, Peh WC, Tsui EY, et al. Acute vertebral body compression fractures: discrimination between benign and malignant causes using apparent diffusion coefficients. *Br J Radiol.* 2002 Mar;75(891):207-14. doi: 10.1259/bjr.75.891.750207.
71. Braun J, Bollow M, Eggens U, et al. Use of dynamic magnetic resonance imaging with fast imaging in the detection of early and advanced sacroiiitis in spondylarthropathy patients. *Arthritis Rheum.* 1994 Jul;37(7):1039-45. doi: 10.1002/art.1780370709.
72. Bammer R, Herneth AM, Maier SE, et al. Line scan diffusion imaging of the spine. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2003 Jan;24(1):5-12.
73. Pui MH, Mitha A, Rae WI, Corr P. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging of spinal infection and malignancy. *J Neuroimaging.* 2005 Apr;15(2):164-70. doi: 10.1177/1051228404274306.
74. Latour LL, Svoboda K, Mitra PP, Sotak CH. Time-dependent diffusion of water in a biological model system. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1994 Feb 15;91(4):1229-33. doi: 10.1073/pnas.91.4.1229.
75. Antoch G, Vogt FM, Freudenberg LS, et al. Wholebody dual-modality PET/CT and whole-body MRI for tumor staging in oncology. *JAMA.* 2003 Dec 24;290(24):3199-206. doi: 10.1001/jama.290.24.3199.
76. Baur-Melnyk A, Buhmann S, Becker C, et al. Wholebody MRI versus whole-body MDCT for staging of multiple myeloma. *AJR Am J Roentgenol.* 2008 Apr;190(4):1097-104. doi: 10.2214/AJR.07.2635.
77. Lauenstein TC, Freudenberg LS, Goehde SC, et al. Whole-body MRI using a rolling table platform for the detection of bone metastases. *Eur Radiol.* 2002 Aug;12(8):2091-9. doi: 10.1007/s00330-002-1344-z. Epub 2002 Mar 8.
78. Pasoglou V, Michoux N, Peeters F, et al. Whole-body 3D T1-weighted MR imaging in patients with prostate cancer: feasibility and evaluation in screening for metastatic disease. *Radiology*. 2015 Apr;275(1):155-66. doi: 10.1148/radiol.14141242. Epub 2014 Dec 15.
79. Lecouvet FE, Larbi A, Pasoglou V, et al. MRI for response assessment in metastatic bone disease. *Eur Radiol.* 2013 Jul;23(7):1986-97. doi: 10.1007/s00330-013-2792-3. Epub 2013 Mar 1.

80. Lecouvet FE, Talbot JN, Messiou C, et al. Monitoring the response of bone metastases to treatment with magnetic resonance imaging and nuclear medicine techniques: a review and position statement by the European Organisation for Research and Treatment of Cancer imaging group. *Eur J Cancer.* 2014 Oct; 50(15):2519-31. doi: 10.1016/j.ejca.2014.07.002. Epub 2014 Aug 16.
81. Padhani AR, Makris A, Gall P, et al. Therapy monitoring of skeletal metastases with whole-body diffusion MRI. *J Magn Reson Imaging.* 2014 May;39(5):1049-78. doi: 10.1002/jmri.24548. Epub 2014 Feb 10.
82. Lecouvet FE, Michoux N, Nzeusseu Toukap A, et al. The increasing spectrum of indications of wholebody MRI beyond oncology: imaging answers to clinical needs. *Semin Musculoskelet Radiol.* 2015 Sep;19(4):348-62. doi: 10.1055/s-0035-1564695. Epub 2015 Nov 19.
83. Østergaard M, Poggenborg RP, Axelsen MB, et al. Magnetic resonance imaging in spondyloarthritis — how to quantify findings and measure response. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2010 Oct;24(5):637-57. doi: 10.1016/j.berh.2010.06.001.
84. Althoff CE, Sieper J, Song IH, et al. Active inflammation and structural change in early active axial spondyloarthritis as detected by whole-body MRI. *Ann Rheum Dis.* 2013 Jun; 72(6):967-73. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-201545. Epub 2012 Jun 26.
85. Althoff CE, Appel H, Rudwaleit M, et al. Whole-body MRI as a new screening tool for detecting axial and peripheral manifestations of spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2007 Jul; 66(7):983-5. doi: 10.1136/ard.2007.069948.
86. Meaney JF, Fagan A. Whole-body MR imaging in a multimodality world: current applications, limitations, and future potential for comprehensive musculo- skeletal imaging. *Semin Musculoskelet Radiol.* 2010 Mar;14(1):14-21. doi: 10.1055/s-0030-1248702. Epub 2010 Mar 12.
87. Mager AK, Althoff CE, Sieper J, et al. Role of whole-body magnetic resonance imaging in diagnosing early spondyloarthritis. *Eur J Radiol.* 2009 Aug;71(2):182-8. doi: 10.1016/j.ejrad.2009.04.051. Epub 2009 May 23.
88. Poggenborg RP, Pedersen SJ, Eshed I, et al. Head-to-toe whole-body MRI in psoriatic arthritis, axial spondyloarthritis and healthy subjects: first steps towards global inflammation and damage scores of peripheral and axial joints. *Rheumatology (Oxford).* 2015 Jun; 54(6):1039-49. doi: 10.1093/rheumatology/keu439. Epub 2014 Nov 26.
89. Østergaard M, Eshed I, Althoff CE, et al. Whole-body magnetic resonance imaging in inflammatory arthritis: Systematic literature review and first steps toward standardization and an OMERACT scoring system. *J Rheumatol.* 2017 Nov;44(11):1699-1705. doi: 10.3899/jrheum.161114. Epub 2017 Jun 15.

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
01.12.2023/18.01.2024/20.01.2024

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.

Сухинина А.В. https://orcid.org/0000-0003-1505-7563
Лила А.М. https://orcid.org/0000-0002-6068-3080
Смирнов А.В. https://orcid.org/0000-0001-7418-9369
Коротаева Т.В. https://orcid.org/0000-0003-0579-1131

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ / ORIGINAL INVESTIGATIONS

Маркеры воспаления и активации нейтрофилов при болезни Бехчета

Нурбаева К.С.[1,2], Решетняк Т.М.[1,2], Голоева Р.Г.[1], Лила А.М.[1,2], Насонов Е.Л.[1,3]

[1]ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва; [2]кафедра ревматологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва; [3]ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

[1]Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; [2]Россия, 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр.1; [3]Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

Болезнь Бехчета (ББ) – системный васкулит, сопровождающийся рецидивирующими атаками воспаления в виде афтозного стоматита, язв гениталий, поражения кожи, суставов и внутренних органов. Надежные лабораторные маркеры, которые могли бы использоваться для мониторинга активности ББ, отсутствуют. СОЭ и СРБ обладают низкой чувствительностью, в связи с чем продолжается поиск новых биомаркеров. Интенсивность реактивности нейтрофилов (NEUT-RI), интенсивность гранулярности нейтрофилов (NEUT-GI), незрелые гранулоциты (IG), нейтрофильно-лимфоцитарное соотношение (NLR), системный иммуновоспалительный индекс (SII) – новые показатели воспаления, роль определения которых при ББ недостаточно изучена.

***Цель** исследования – оценить и сравнить эффективность использования NEUT-RI, NEUT-GI, IG, SII, NLR, СОЭ и СРБ в диагностике активной формы ББ.*

***Материал и методы.** В исследование включено 84 пациента с достоверным диагнозом ББ и 38 лиц в качестве здорового контроля. Активность ББ оценивалась с помощью индекса активности ББ – BDCAF. В зависимости от активности ББ больные были разделены на две группы. В 1-ю группу вошел 41 пациент с высокой (BDCAF >5), во 2-ю – 43 пациента с низкой (BDCAF ≤5) активностью ББ. Всем пациентам и здоровым донорам был выполнен общий анализ крови с определением NEUT-RI, NEUT-GI, IG, SII, NLR с помощью автоматического гематологического анализатора Sysmex XN 1000 (Sysmex Corp., Япония). СОЭ оценивалась по Вестергрену. Уровень СРБ в сыворотке крови у пациентов с ББ (норма ≤5 мг/л) изучался с помощью высокочувствительного иммунонефелометрического метода.*

***Результаты и обсуждение.** У пациентов с активной формой ББ обнаружены статистически значимо более высокие показатели числа нейтрофилов, SII, NLR, NEUT-RI, IG, СОЭ и СРБ, чем у больных с низкой активностью. Для сравнения информативности этих маркеров воспаления в оценке активности ББ был проведен ROC-анализ. Наибольшей площадью под ROC-кривой обладал SII (AUC=0,816). Чувствительность и специфичность SII (оптимальная точка отсечения ≥509,75) при определении активной формы ББ составили 79,4 и 71,8% соответственно.*

***Заключение.** Новые (SII, NLR, NEUT-RI, IG) и традиционные (СРБ, СОЭ, нейтрофилы) показатели воспаления являются лабораторными маркерами активности ББ. Для выявления активной формы ББ наиболее информативным параметром, характеризующимся оптимальной чувствительностью и специфичностью, может служить SII.*

***Ключевые слова:** болезнь Бехчета; активность; острофазовые показатели; нейтрофильные индексы; маркеры воспаления.*
Контакты:** Татьяна Магомедалиевна Решетняк; **t_reshetnyak@yahoo.com
***Для ссылки:** Нурбаева КС, Решетняк ТМ, Голоева РГ, Лила АМ, Насонов ЕЛ. Маркеры воспаления и активации нейтрофилов при болезни Бехчета. Современная ревматология. 2024;18(1):15–20. **DOI:** 10.14412/1996-7012-2024-1-15-20*

Inflammatory and neutrophil activation markers in Behzet's disease

Nurbaeva K.S.[1,2], Reshetnyak T.M.[1,2], Goloeva R.G.[1], Lila A.M.[1,2], Nasonov E.L.[1,3]

[1]V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow; [2]Department of Rheumatology Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Moscow; [3]I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University), Moscow, Russia

[1]34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia; [2]2/1, Barrikadnaya Street, Build. 1, Moscow 125993, Russia; [3]8, Trubetskaya Street, Build. 2, Moscow 119991, Russia

Behcet's disease (BD) is a systemic vasculitis characterized by recurrent episodes of inflammation with aphthous stomatitis, genital ulcers, skin, joint and internal organ involvement. Currently, there are no reliable laboratory markers that can be used to monitor BD activity. Erythrocyte sedimentation rate (ESR) and C-reactive protein (CRP) have low sensitivity, so the search for new biomarkers continues. Neutrophil reactivity intensity (NEUT-RI), neutrophil granularity intensity (NEUT-GI), immature granulocytes (IG), neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR), systemic immune inflammation index (SII) are new inflammatory indicators whose role in BD is not well studied.

***Objective:** to evaluate and compare the efficacy of the determination of NEUT-RI, NEUT-GI, IG, SII, NLR, ESR and CRP in the diagnosis of active BD.*

Material and methods. *84 patients with a reliable diagnosis of BD and 38 healthy controls were included in the study. BD activity was assessed using the Behcet's Disease Current Activity Form (BDCAF). Patients with BD were divided into two groups according to activity: Group I included 41 patients with high activity (BDCAF >5) and Group II included 43 patients with low activity (BDCAF ≤5). A complete blood count with determination of NEUT-RI, NEUT-GI, IG, SII and NLR was performed in all patients and healthy donors using the Sysmex XN 1000 automated haematology analyzer (Sysmex Corp, Japan). ESR was determined using the Westergren method. High-sensitivity serum CRP level was determined in all patients with BD (normal range ≤5) by immunonephelometric method.*

Results and discussion. *Patients with active BD had significantly higher levels of neutrophils, SII, NLR, NEUT-RI, IG, ESR and CRP compared to patients with low disease activity. ROC analysis was performed to compare the significance of these inflammatory markers in the assessment of BD activity. The SII had the largest area under the ROC curve (AUC =0.816). The sensitivity and specificity of the SII at a value of 509.75 or higher for determining the active form of BD were 79.4% and 71.8%, respectively.*

Conclusion. *The new inflammatory parameters (SII, NLR, NEUT-RI and IG) and the traditional inflammatory parameters (ESR, CRP, neutrophils) can serve as laboratory markers for BD activity. SII is the most informative parameter to determine BD activity with optimal sensitivity and specificity.*

Keywords: *Behcet's disease; disease activity; acute phase reactants; neutrophil indices; inflammatory markers.*

Contact: *Tatyana Magomedalievna Reshetnyak;* ***t_reshetnyak@yahoo.com***

For reference: *Nurbaeva KS, Reshetnyak TM, Goloeva RG, Lila AM, Nasonov EL. Inflammatory and neutrophil activation markers in Behcet's disease. Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal. 2024;18(1):15–20.* ***DOI:*** *10.14412/1996-7012-2024-1-15-20*

Болезнь Бехчета (ББ) – системный вариабельный васкулит, характеризующийся рецидивирующим афтозным стоматитом, язвами гениталий, поражением кожи, суставов и внутренних органов [1, 2]. В настоящее время отсутствуют надежные лабораторные маркеры для мониторинга активности ББ и оценки ответа на лекарственную терапию [3, 4]. Наиболее широко используемые в реальной клинической практике острофазовые показатели – СОЭ и СРБ – обладают низкой чувствительностью в определении активности ББ, в связи с чем продолжается поиск новых биомаркеров [5].

Ведущую роль в патогенезе ББ отводят гиперактивации нейтрофилов [6, 7]. В период высокой активности ББ может наблюдаться повышение числа лейкоцитов и нейтрофилов, однако у многих больных эти параметры остаются в пределах нормы. Более чувствительным показателем является нейтрофильно-лимфоцитарное соотношение (neutrophil-lymphocyte ratio, NLR) – индекс, который был изучен при многих воспалительных заболеваниях, в том числе при ББ [8]. Так, было показано, что NLR значимо выше у больных с активными клиническими проявлениями ББ [9]. Системный иммуновоспалительный индекс (systemic immune-inflammation index, SII) – показатель воспаления, который рассчитывается по формуле: нейтрофилы × тромбоциты/лимфоциты [10]. В настоящее время SII рассматривается как перспективный биомаркер, который отражает активность и тяжесть воспалительных заболеваний [11, 12]. Данные о его роли при ББ ограничены [13]. Интенсивность реактивности нейтрофилов (neutrophil reactivity intensity, NEUT-RI) и интенсивность нейтрофильной гранулярности (neutrophil granularity intensity, NEUT-GI) – новые показатели воспаления и активации нейтрофильного звена [14]. NEUT-RI характеризует степень флюоресцентного сигнала метаболически активной клетки, а NEUT-GI – степень зернистости нейтрофила [14]. Незрелые гранулоциты (immature granulocytes, IG) – это предшественники нейтрофилов, в число которых входят промиелоциты, миелоциты и метамиелоциты [14]. Наличие IG в периферической крови указывает на лейкопоэз и может быть самым ранним признаком стимуляции костного мозга при воспалении [15]. Обнаружено, что NEUT-RI, NEUT-GI и число IG при воспалительных процессах повышены [16, 17]. Учитывая ключевую роль нейтрофилов в развитии ББ, представляется важным изучение данных показателей. Роль их определения при ББ на сегодня не установлена, отсутствуют данные их сравнения с острофазовыми белками.

Цель исследования – оценить и сопоставить эффективность использования NEUT-RI, NEUT-GI, IG, SII, NLR, СОЭ, СРБ в диагностике активной формы ББ.

Материал и методы. В исследование включено 84 пациента с достоверным диагнозом ББ (51 мужчина, 33 женщины) и 38 лиц (26 женщин, 12 мужчин) в качестве здорового контроля. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании. Оно было одобрено локальным этическим комитетом ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» (НИИР им. В.А. Насоновой), протокол № 25 от 23.12.2021.

Таблица 1. Характеристика пациентов с ББ (n=84)
Table 1. Characteristics of patients with BD (n=84)

Показатель	Число пациентов, n (%)
Клинические проявления:	
афтозный стоматит	84 (100)
язвы гениталий	63 (75)
поражение кожи	80 (95)
поражение глаз	31 (37)
поражение ЦНС	9 (11)
поражение сосудов	10 (12)
поражение ЖКТ	17 (20)
артрит	32 (38)
Лекарственная терапия на момент включения:	
ГК	48 (57)
колхицин	33 (39)
азатиоприн	30 (36)
циклоспорин А	3 (4)
ГИБП	9 (11)
без терапии	18 (21)

Примечание. Здесь и в табл. 3: ЦНС – центральная нервная система; ЖКТ – желудочно-кишечный тракт; ГК – глюкокортикоиды; ГИБП – генно-инженерные биологические препараты.

Диагноз ББ соответствовал Международным критериям ББ 2014 г. (International Criteria for Behзet's Disease). Медиана возраста больных и лиц группы контроля была сопоставима: 32 [26; 37] и 32 [25; 42] года соответственно. Клиническая характеристика пациентов представлена в табл. 1.

Активность ББ оценивали с помощью индекса текущей активности ББ BDCAF (Behзet's Disease Current Activity Form) [18]. Активная форма ББ соответствовала значению трансформированного в шкалу интервалов индекса BDCAF >5 баллов.

Все обследования проводились на базе НИИР им. В.А. Насоновой. Пациентам и здоровым донорам был выполнен общий анализ крови с определением числа лейкоцитов (норма 4,0–9,0·10^9/л), абсолютного числа нейтрофилов (норма 2,04–5,80·10^9/л), лимфоцитов (норма 1,20–3,00·10^9/л), тромбоцитов (норма 150–390·10^9/л), NEUT-RI (единица измерения: FI – fluorescence intensity – интенсивность флуоресценции), NEUT-GI (единица измерения: SI – scatter intensity – интенсивность рассеяния света), числа IG с помощью автоматического гематологического анализатора Sysmex XN 1000 (Sysmex Corp., Япония). СОЭ оценивалась по Вестергрену (норма ≤20 мм/ч). NLR рассчитывалось по формуле: абсолютное число нейтрофилов / абсолютное число лимфоцитов. SII определялся по формуле: абсолютное число нейтрофилов × тромбоциты / абсолютное число лимфоцитов. Уровень СРБ в сыворотке крови (норма ≤5 мг/л) у пациентов с ББ изучался с помощью высокочувствительного иммунонефелометрического метода на автоматическом анализаторе (Siemens, Германия).

Статистическая обработка данных выполнялась в программе IBM SPSS Statistics Version 26 для Windows (IBM Corp., США). Количественные переменные описывались в виде M±σ, где M – среднее значение, σ – стандартное отклонение, и медианы с интерквартильным интервалом (Me [25-й; 75-й перцентили]). Проверку нормальности распределения осуществляли с помощью критерия Шапиро–Уилка. Количественные признаки сравнивались с использованием t-критерия Стьюдента и критерия Манна–Уитни. Корреляционный анализ проводился с помощью рангового коэффициента корреляции Спирмена. ROC-анализ использовался

Таблица 2. Параметры воспаления у пациентов с ББ и в группе контроля, Me [25-й; 75-й перцентили]
Table 2. Inflammatory parameters in patients with BD and in the control group, Me [25th; 75th percentile]

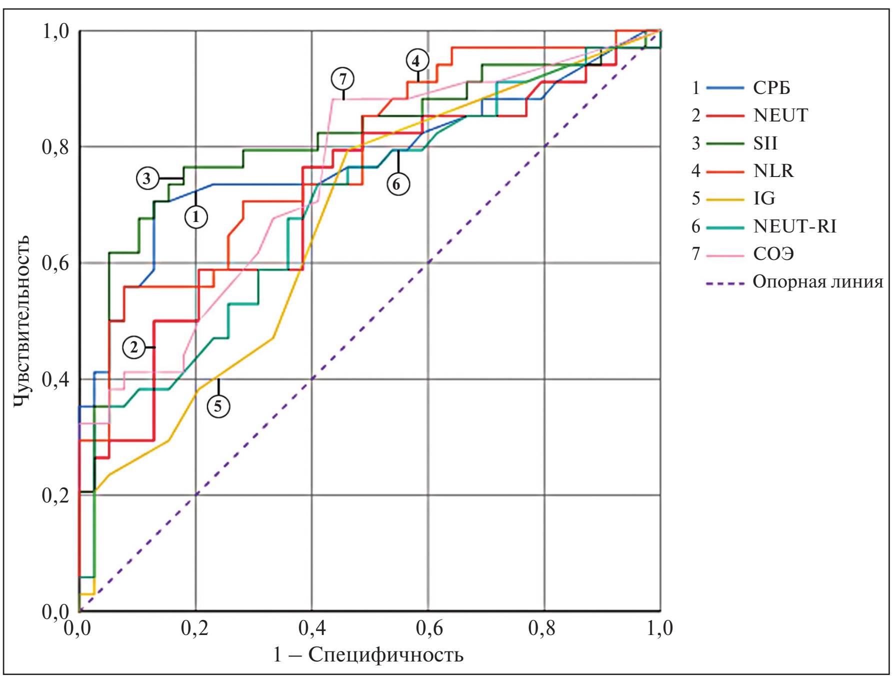
Показатель	Пациенты с ББ (n=84)	Контрольная группа (n=38)	p
Лейкоциты, ·10^9/л	6,9 [5,6; 8,6]	6,1 [5,25; 7,3]	0,030
Нейтрофилы, ·10^9/л	3,82 [3,0; 4,98]	3,57 [2,86; 4,07]	0,088
Лимфоциты, ·10^9/л	1,97 [1,64; 2,54]	2,03 [1,5; 2,4]	0,477
NLR	1,86 [1,36; 2,66]	1,84 [1,48; 2,21]	0,695
SII	521,7 [369; 690,2]	436,09 [348,4; 503,84]	0,039
NEUT-RI, FI	44,9 [43,7; 46,25]	42,5 [41,6; 44,6]	<0,0001
NEUT-GI, SI	152,6 [150,2; 155,9]	150,75 [149,2; 153,1]	0,019
IG, ·10^9/л	0,02 [0,01; 0,04]	0,01 [0,01; 0,02]	0,001
СОЭ, мм/ч	7,0 [4; 16]	6,0 [4,0; 8,0]	0,061

Таблица 3. Клиническая характеристика пациентов и лекарственная терапия в зависимости от активности ББ
Table 3. Clinical characteristics of patients and drug therapy depending on BD activity

Показатель	Активная форма ББ (n=41)	Неактивная форма ББ (n=43)	p
Возраст, годы, Me [25-й; 75-й перцентили]	32 [26; 37]	32 [26; 40,5]	0,75
Пол, n (%): мужчины/женщины	24/17 (58,5/ 41,5)	27/16 (62,8/ 37,2)	0,69
Возраст дебюта ББ, годы, Me [25-й; 75-й перцентили]	22 [15; 29]	17 [14; 24,5]	0,11
Длительность ББ, годы, Me [25-й; 75-й перцентили]	9 [4; 13]	13 [8; 18]	0,026
Клинические проявления за весь период заболевания, n (%):			
афтозный стоматит	41 (100)	43 (100)	–
язвы гениталий	32 (78)	31 (72)	0,52
поражение кожи	41 (100)	39 (90,7)	0,11
поражение глаз	17 (41,5)	14 (32,6)	0,39
поражение ЦНС	4 (9,8)	5 (11,6)	0,47
поражение сосудов	6 (9,8)	4 (9,3)	0,52
поражение ЖКТ	8 (19,5)	9 (20,9)	0,54
артрит	18 (43,9)	14 (32,6)	0,28
Лекарственная терапия на момент включения n (%):			
ГК	25 (60,9)	23 (53,5)	0,48
колхицин	11 (26,8)	22 (51,2)	0,022
азатиоприн	14 (34,1)	16 (37,2)	0,77
циклоспорин А	3 (7,3)	0	0,11
ГИБП	2 (4,9)	7 (16,3)	0,16
без терапии	11 (26,8)	7 (16,3)	0,29

Таблица 4. Лабораторные показатели в зависимости от активности ББ
Table 4. Laboratory parameters depending on BD activity

Показатель	Активная форма ББ (n=41)	Неактивная форма ББ (n=43)	p
Лейкоциты, $\cdot 10^9$/л, Ме [25-й; 75-й перцентили]	7,3 [5,9; 8,35]	6,1 [5,45; 7,85]	0,09
Нейтрофилы, $\cdot 10^9$/л, Ме [25-й; 75-й перцентили]	4,52 [3,52; 5,87]	3,27 [2,83; 4,03]	<0,001
Лимфоциты, $\cdot 10^9$/л, Ме [25-й; 75-й перцентили]	1,84 [1,53; 2,28]	2,12 [1,76; 2,66]	0,011
NLR, Ме [25-й; 75-й перцентили]	2,24 [1,61; 3,02]	1,47 [1,04; 1,99]	<0,0001
SII, Ме [25-й; 75-й перцентили]	647,4 [516; 857,6]	412,9 [282,2; 546,05]	<0,0001
NEUT-RI, FI, M±σ	45,42±2,34	44,4±1,89	0,035
NEUT-GI, SI, M±σ	152,6±4	151,6±4,4	0,29
IG, $\cdot 10^9$/л, Ме [25-й; 75-й перцентили]	0,02 [0,02; 0,05]	0,01 [0,01; 0,03]	0,024
СРБ, мг/л, Ме [25-й; 75-й перцентили]	7,1 [1,75; 27,65]	1,2 [0,45; 2,05]	<0,0001
СОЭ, мм/ч, Ме [25-й; 75-й перцентили]	11 [6; 27]	5 [2; 11]	<0,001



ROC-кривые маркеров воспаления для определения активной формы ББ. NEUT – нейтрофилы
ROC curves of inflammatory markers for determining the active form of BD. NEUT – neutrophils

для определения площади под кривой (AUC), оптимальных точек отсечения, чувствительности и специфичности исследуемых параметров. Положительная предсказательная сила (ППС) рассчитывалась по формуле: ППС = истинно положительные результаты / истинно положительные результаты + ложноположительные результаты × 100%. Отрицательная предсказательная сила (ОПС) рассчитывалась по формуле: ОПС = истинно отрицательные результаты / ложноотрицательные результаты + истинно отрицательные результаты × 100%. Различия считали статистически значимыми при p<0,05.

Результаты. При ББ отмечались значимо более высокие показатели числа лейкоцитов, IG, SII, NEUT-RI и NEUT-GI, чем в группе контроля (табл. 2).

Пациенты с ББ были разделены на две группы: в 1-ю группу включен 41 больной с высокой (BDCAF >5), во 2-ю – 43 пациента с низкой (BDCAF ≤5) активностью. Группы были сопоставимы по возрасту и полу. Больные с активным течением ББ имели значимо меньшую продолжительность заболевания. Клинические проявления за весь период болезни в обеих группах были сопоставимы. Пациенты с активной формой ББ значимо реже принимали колхицин, частота приема остальных лекарственных препаратов значимо не различалась (табл. 3).

У больных с активной формой ББ число нейтрофилов, IG, SII, NLR, NEUT-RI, СОЭ, уровень СРБ были значимо выше, а число лимфоцитов – ниже, чем у пациентов с низкой активностью (табл. 4).

Проанализированы уровень СРБ, число нейтрофилов, СОЭ, SII, NLR, IG, NEUT-RI, которые были статистически значимо повышены у пациентов с активными клиническими проявлениями ББ (см. табл. 4). Для сравнения информативности этих маркеров воспаления в оценке активности ББ был проведен ROC-анализ (см. рисунок).

Площади под кривой (AUC) изучаемых параметров воспаления для определения активной формы ББ представлены в табл. 5. Наибольшей площадью под ROC-кривой обладал SII. По построенным кривым выбраны оптимальные точки отсечения (cut-off) для определения высокой активности ББ с оценкой чувствительности и специфичности, а также ППС и ОПС для изучаемых параметров (см. табл. 5).

Таблица 5. Сопоставление маркеров воспаления для оценки активности ББ методом ROC-анализа
Table 5. Comparison of inflammatory markers for the assessment of BD activity by ROC analysis

Переменные	AUC	p	ДИ 25%	ДИ 75%	Оптимальная точка отсечения	Чувствительность, %	Специфичность, %	ППС	ОПС
СРБ, мг/л	0,778	<0,0001	0,665	0,892	5,7	52,9	92,3	86,4	66,7
Нейтрофилы, $\cdot 10^9$/л	0,712	<0,002	0,591	0,833	4,1	58,8	79,5	69,4	66,7
SII	0,816	<0,0001	0,712	0,920	509,75	79,4	71,8	72,1	75,6
NLR	0,782	<0,0001	0,677	0,887	1,95	70,6	71,8	71,1	69,6
IG, $\cdot 10^9$/л	0,670	0,013	0,545	0,794	0,025	47,1	66,7	57,6	56,9
NEUT-RI, FI	0,697	0,004	0,576	0,819	44,85	67,6	64,1	60,5	63,4
СОЭ, мм/ч	0,750	<0,0001	0,637	0,862	21,5	38,2	94	83,3	57,7

Примечание. ДИ – доверительный интервал.

Обсуждение. В настоящее время определение активности ББ основано на комплексной оценке многообразных клинических проявлений заболевания. Роль лабораторных методов в диагностике активной формы ББ остается предметом исследований. Идеальный лабораторный показатель должен обладать высокой чувствительностью и специфичностью, однако существующие и активно применяющиеся в реальной клинической практике маркеры, такие как СОЭ и СРБ, при ББ недостаточно информативны. Целью нашего исследования стал поиск наиболее эффективного параметра воспаления, который отражал бы клиническую активность ББ.

Результаты нашей работы свидетельствуют о клинической значимости определения нейтрофильных показателей воспаления при ББ. Выявленные у больных ББ более высокие параметры IG, NEUT-RI и NEUT-GI по сравнению со здоровым контролем подтверждают важную роль нейтрофильных гранулоцитов в патогенезе ББ. У пациентов с активной формой ББ отмечались статистически значимо более высокие число нейтрофилов, IG, NLR, SII, NEUT-RI, уровень СРБ и СОЭ, чем у больных с низкой активностью. Наши данные согласуются с результатами других авторов. Так, при активных проявлениях ББ в части работ наблюдалось повышение СОЭ [3, 19–26], уровня СРБ [3, 9, 19–26] и количества нейтрофилов [22, 27]. Мы впервые обнаружили у пациентов с ББ статистически значимое увеличение числа IG и NEUT-RI, которые рассматриваются как маркеры воспаления и активации нейтрофилов, особенно высокими эти показатели были при активной форме ББ.

NLR считается полезным инструментом для оценки активности ББ [3, 28]. По данным метаанализа, включившего результаты 7 исследований, было установлено, что NLR при активной форме ББ было значимо выше, чем при неактивной: стандартизированная разность средних (standard mean difference, SMD) составила 1,774 (95% ДИ 0,179–3,368; p=0,029) [28]. C.C. Hou и J.L. Guan [3] показали, что повышение NLR >2,0, независимо от значений СОЭ и СРБ, было фактором риска развития активной формы ББ. В нашем исследовании при активной форме ББ NLR так же было >1,95.

Для оценки SII необходимо определение не только числа нейтрофилов и лимфоцитов, но и количества тромбоцитов. Известно, что его повышение может отражать воспалительную активность, в связи с чем SII можно рассматривать как «усовершенствованный» NLR [29]. Мы обнаружили увеличение SII у пациентов с высокой активностью ББ, что согласуется с данными E. Tanacan и соавт. [13], и, кроме того, установили, что именно SII является оптимальным биомаркером активности ББ с наибольшей прогностической вероятностью (AUC=0,816) по сравнению с другими изученными показателями (см. рисунок). Чувствительность и специфичность SII (оптимальная точка отсечения ≥509,75) в определении активной формы ББ оказались также самыми высокими – 79,4 и 71,8% соответственно. Именно SII обладал наибольшей ОПС (75,6%). Традиционные показатели воспаления, такие как СОЭ и СРБ, характеризовались высокой специфичностью, но довольно низкой чувствительностью (38,2 и 52,9% соответственно), что подтверждается данными реальной клинической практики и литературы. Стоит отметить, что значения СОЭ и СРБ имели наиболее высокую ППС (83,3 и 86,4% соответственно).

Заключение. Настоящее исследование продемонстрировало, что новые (SII, NLR, NEUT-RI, IG) и традиционные (СРБ, СОЭ, нейтрофилы) показатели активности воспаления являются лабораторными маркерами активности ББ. Наиболее эффективным параметром для определения активной формы ББ, обладающим оптимальной чувствительностью и специфичностью, является SII.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Лисицына ТА, Алекберова ЗС, Голоева РГ, Давыдова ГА. Болезнь Бехчета: клинические проявления, современные принципы диагностики и терапии. Научно-практическая ревматология. 2019;57(5):553-563. [Lisitsyna TA, Alekberova ZS, Goloeva RG, Davydova GA. Behcet's disease: clinical manifestations, current principles of diagnosis and therapy. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya.* 2019;57(5):553-563. (In Russ.)].
2. Алекберова ЗС, Лисицына ТА, Кудаев МТ. Болезнь Бехчета. Москва: Перо; 2022. 117 с. [Alekberova ZS, Lisitsyna TA, Kudaev MT. *Bolezn' Bekhcheta* [Behcet's Disease]. Moscow: Pero; 2022. 117 p.].
3. Hou CC, Guan JL. Risk factors of disease activity in patients with Behcet's syndrome. *Clin Rheumatol.* 2021 Apr;40(4):1465-1471. doi: 10.1007/s10067-020-05386-9.
4. Arbrile M, Radin M, Medica D, et al. Finding the Needle in the Haystack: Serological

and Urinary Biomarkers in Behзet's Disease: A Systematic Review. *Int J Mol Sci*. 2023 Feb 3;24(3):3041. doi: 10.3390/ijms24033041.
5. Cantarini L, Pucino V, Vitale A, et al. Immunometabolic biomarkers of inflammation in Behcet's disease: relationship with epidemiological profile, disease activity and therapeutic regimens. *Clin Exp Immunol*. 2016 May;184(2):197-207. doi: 10.1111/cei.12768.
6. Mattioli I, Bettiol A, Saruhan-Direskeneli G, et al. Pathogenesis of Behcet's Syndrome: Genetic, Environmental and Immunological Factors. *Front Med (Lausanne)*. 2021 Oct 8;8:713052. doi: 10.3389/fmed.2021.713052.
7. Нурбаева КС, Лисицына ТА, Лила АМ, Решетняк ТМ. Роль нейтрофилов в патогенезе болезни Бехчета. Современная ревматология. 2022;16(4):74-79.
[Nurbaeva KS, Lisitsyna TA, Lila AM, Reshetnyak TM. The role of neutrophils in the pathogenesis of Behcet's disease. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2022;16(4):74-79. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2022-4-74-79.
8. Zhang Z, Su Q, Zhang L, et al. Diagnostic value of hemoglobin and neutrophil-to-lymphocyte ratio in Behcet Disease. *Medicine (Baltimore)*. 2019 Dec;98(52):e18443. doi: 10.1097/MD.0000000000018443.
9. Rifaioglu EN, Bülbül Sen B, Ekiz Ö, Cigdem Dogramaci A. Neutrophil to lymphocyte ratio in Behcet's disease as a marker of disease activity. *Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat*. 2014;23(4):65-7.
10. Yan Q, Ertao Z, Zhimei Z, et al. Systemic immune-inflammation index (SII): A More Promising Inflammation-Based Prognostic Marker for Patients with synchronic colorectal peritoneal carcinomatosis. *J Cancer*. 2020 Jul 9;11(18):5264-5272. doi: 10.7150/jca.46446.
11. Xie Y, Zhuang T, Ping Y, et al. Elevated systemic immune inflammation index level is associated with disease activity in ulcerative colitis patients. *Clin Chim Acta*. 2021 Jun;517:122-126. doi: 10.1016/j.cca.2021.02.016.
12. Kim Y, Choi H, Jung SM, et al. Systemic immune-inflammation index could estimate the cross-sectional high activity and the poor outcomes in immunosuppressive drug-naпve patients with antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Nephrology (Carlton)*. 2019 Jul;24(7):711-717. doi: 10.1111/nep.13491.
13. Tanacan E, Dincer D, Erdogan FG, Gurler A. A cutoff value for the Systemic Immune-Inflammation Index in determining activity of Behcet disease. *Clin Exp Dermatol*. 2021 Mar;46(2):286-291. doi: 10.1111/ced.14432.
14. Kwiecie I, Rutkowska E, Kulik K, et al. Neutrophil Maturation, Reactivity and Granularity Research Parameters to Characterize and Differentiate Convalescent Patients from Active SARS-CoV-2 Infection. *Cells*. 2021 Sep 6;10(9):2332. doi: 10.3390/cells10092332.
15. Georgakopoulou VE, Makrodimitri S, Triantafyllou M, et al. Immature granulocytes: Innovative biomarker for SARS CoV 2 infection. *Mol Med Rep*. 2022 Jul;26(1):217. doi: 10.3892/mmr.2022.12733. Epub 2022 May 13.
16. Kocatürk I, Gülten S. Immature Granulocyte and Other Hematological Inflammatory Parameters in Patients With Migraine Headache. *Kastamonu Medical Journal*. 2021;1(4):101-4. doi: 10.51271/KMJ-0025.
17. Stiel L, Delabranche X, Galoisy AC, et al. Neutrophil fluorescence: a new indicator of cell activation during septic shock-induced disseminated intravascular coagulation. *Crit Care Med*. 2016 Nov;44(11):e1132-e1136. doi: 10.1097/CCM.0000000000001851.
18.Bhakta BB, Brennan P, James TE, et al. Behcet's disease: evaluation of a new instrument to measure clinical activity. *Rheumatology (Oxford)*. 1999 Aug;38(8):728-33. doi: 10.1093/rheumatology/38.8.728.
19. Elden MS, Hmmad G, Farouk H, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio: relation to disease activity and carotid intima-media thickness in Behcet's disease. *Egypt Rheumatol Rehabil*. 2018;45:133–139. doi:10.4103/err.err_26_18.
20. Balkarli A, Kucuk A, Babur H, Erbasan F. Neutrophil/lymphocyte ratio and mean platelet volume in Behcet's disease. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2016 Jul;20(14):3045-50.
21. Kim M, Park YG, Park YH. C-reactive protein/albumin ratio as an indicator of disease activity in Behcet's disease and human leukocyte antigen-B27-associated uveitis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2021 Jul;259(7):1985-1992. doi: 10.1007/s00417-021-05207-y.
22. Gheita TA, Sakr BR, Rabea RE, et al. Value of hematological indices versus VEGF as biomarkers of activity in Behcet's disease. *Clin Rheumatol*. 2019 Aug;38(8):2201-2210. doi: 10.1007/s10067-019-04513-5.
23. Örem A, Yayli S, Arica DA, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2 level in patients with Behcet's disease. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2013 Mar;27(3):e289-93. doi: 10.1111/j.1468-3083.2012.04631.x.
24. Ozuguz P, Karabulut AA, Tulmac M, et al. Markers of endothelial dysfunction and evaluation of vascular reactivity tests in Behcet disease. *Angiology*. 2014 Nov;65(10):937-43. doi: 10.1177/0003319713512413.
25. Jiang Y, Zang M, Li S. Serum PLR and LMR in Behcet's disease: Can they show the disease activity? *Medicine (Baltimore)*. 2017 May;96(21):e6981. doi: 10.1097/MD.0000000000006981.
26. Arica DA, Aksan B, Örem A, et al. High levels of endothelial progenitor cells and circulating endothelial cells in patients with Behcet's disease and their relationship to disease activity. *An Bras Dermatol*. 2019 Jul 29;94(3):320-326. doi: 10.1590/abd1806-4841.20198169.
27. Yuksel M, Yildiz A, Oylumlu M, et al. Novel markers of endothelial dysfunction and inflammation in Behcet's disease patients with ocular involvement: epicardial fat thickness, carotid intima media thickness, serum ADMA level, and neutrophil-to-lymphocyte ratio. *Clin Rheumatol*. 2016 Mar;35(3):701-8. doi: 10.1007/s10067-015-2907-0.
28. Lee YH, Song GG. Neutrophil-to-lymphocyte ratio, mean platelet volume and platelet-to-lymphocyte ratio in Behcet's disease and their correlation with disease activity: A meta-analysis. *Int J Rheum Dis*. 2018 Dec;21(12):2180-2187. doi: 10.1111/1756-185X.13404.
29. Ye Z, Hu T, Wang J, et al. Systemic immune-inflammation index as a potential biomarker of cardiovascular diseases: A systematic review and meta-analysis. *Front Cardiovasc Med*. 2022 Aug 8;9:933913. doi: 10.3389/fcvm.2022.933913.

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
20.09.2023/27.11.2023/01.12.2023

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

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

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

The article was prepared within the framework of the basic scientific topic №122040400024-7.

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

Нурбаева К.С. https://orcid.org/0000-0001-6685-7670
Решетняк Т.М. https://orcid.org/0000-0003-3552-2522
Голоева Р.Г. https://orcid.org/0000-0002-3139-8811
Лила А.М. https://orcid.org/0000-0002-6068-3080
Насонов Е.Л. https://orcid.org/0000-0002-1598-8360

Ассоциация высокой скорости гликолиза и активности разобщения окисления и фосфорилирования в клетках крови больных на поздней стадии остеоартрита коленного сустава с развитием послеоперационной боли

Четина Е.В., Маркова Г.А., Глемба К.Е., Макаров М.А.

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

***Цель** исследования – определить связь экспрессии генов, опосредующих продукцию клеточной энергии, с развитием хронической послеоперационной боли (ПБ) после тотального эндопротезирования (ТЭ) коленного сустава (КС) у больных остеоартритом (ОА).*

***Материал и методы.** Перед ТЭ исследована кровь у 50 пациентов с III–IV стадией ОА КС и жалобами на постоянную боль и нарушение функции сустава. Группу контроля составили 26 здоровых лиц. Интенсивность боли оценивали по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), краткому опроснику BPI и индексу WOMAC, наличие невропатической боли – по опросникам DN4 и PainDETECT. Развитие ПБ анализировали через 3 и 6 мес после ТЭ. Суммарную РНК, выделенную из крови, использовали для определения экспрессии генов ПКМ2, ЛДГ, СДГ, AMPKα, ПДГ, ИДГ, МДГ и АТФ-синтазы с помощью количественной обратно-транскриптазной полимеразной цепной реакции в реальном времени.*

***Результаты и обсуждение.** ПБ ≥30 мм по ВАШ выявлена у 17 больных. Перед ТЭ экспрессия всех исследуемых генов была значимо повышена по сравнению с таковой в группе контроля. Однако различий клинических, болевых и функциональных показателей в обследованной группе пациентов с ОА не наблюдалось. До операции у пациентов, у которых впоследствии развилась ПБ, отмечалась значительно более высокая экспрессия генов, связанных с гликолизом (ПКМ2, ЛДГ), циклом Кребса (СДГ) и основного регулятора энергетического метаболизма (AMPKα), по сравнению с больными, удовлетворенными результатами ТЭ. В то же время не обнаружено различий в экспрессии ПДГ и других генов ферментов цикла Кребса (ИДГ, МДГ), а также АТФ-синтазы у пациентов с ПБ и без ПБ.*

***Заключение.** Развитие ПБ связано с более высокой скоростью гликолиза и недостатком энергии предположительно вследствие более высокой активности разобщения окисления и фосфорилирования, которую можно наблюдать до ТЭ.*

***Ключевые слова:** остеоартрит коленного сустава; прогнозирование послеоперационной боли; экспрессия генов; энергетический метаболизм; кровь.*

Контакты:** Елена Васильевна Четина; **etchetina@mail.ru

***Для ссылки:** Четина ЕВ, Маркова ГА, Глемба КЕ, Макаров МА. Ассоциация высокой скорости гликолиза и активности разобщения окисления и фосфорилирования в клетках крови больных на поздней стадии остеоартрита коленного сустава с развитием послеоперационной боли. Современная ревматология. 2024;18(1):21–27. **DOI:** 10.14412/1996-7012-2024-1-21-27*

Association of a high rate of glycolysis and the activity of the uncoupling of oxidation and phosphorylation in the blood cells of patients with late-stage knee osteoarthritis and the development of postoperative pain

Chetina E.B., Markova G.A., Glemba K.E., Makarov M.A.

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

***Objective:** to investigate the relationship between the expression of genes mediating cellular energy production and the development of chronic postoperative pain (CPP) after total knee arthroplasty (TKA) in patients with osteoarthritis (OA).*

***Material and methods.** Prior to TKA, the blood of 50 patients with stage III–IV knee OA and complaints of constant pain and joint dysfunction was analyzed. The control group consisted of 26 healthy individuals. Pain intensity was assessed using a visual analogue scale (VAS), a short BPI questionnaire and the WOMAC index, and the presence of neuropathic pain was assessed using the DN4 and PainDETECT questionnaires. The development of CPP was determined 3 and 6 months after TKA. Total RNA isolated from blood was used to determine the expression of PKM2, LDH, SDH, AMPKα, PDH, IDH, MDH and ATP synthase genes by real-time quantitative reverse transcriptase-polymerase chain reaction.*

***Results and discussion.** CPP ≥30 mm according to VAS was detected in 17 patients. Before TKA, the expression of all analyzed genes was significantly increased compared to that of the control group. However, there were no differences in clinical, pain-related and functional indicators in the analyzed group of patients with OA. Before surgery, patients who subsequently developed CPP had significantly higher expression of genes* *related to glycolysis (PKM2, LDH), Krebs cycle – KC (SDH) and master regulator of energy metabolism (AMPKα) than patients who were satisfied with the results of TKA. At the same time, no differences were found in the expression of PDH and other KC enzyme genes (IDH, MDH) and ATP synthase in patients with and without CPP.*

Conclusion. *The development of CPP is associated with a higher rate of glycolysis and energy deficiency, presumably due to the higher uncoupling activity of oxidation and phosphorylation that can be observed before TKA.*

Keywords: *knee osteoarthritis; prediction of postoperative pain; gene expression; energy metabolism; blood.*

Contact: *Elena Vasilievna Chetina;* ***etchetina@mail.ru***

For reference: *Chetina EB, Markova GA, Glemba KE, Makarov MA. Association of a high rate of glycolysis and the activity of the uncoupling of oxidation and phosphorylation in the blood cells of patients with late-stage knee osteoarthritis and the development of postoperative pain. Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal. 2024;18(1):21–27.* ***DOI:*** *10.14412/1996-7012-2024-1-21-27*

Остеоартрит (ОА) – хроническое заболевание суставов, характеризующееся прежде всего разрушением суставного хряща и субхондральной кости, синовиальным воспалением и нарушением обмена веществ. ОА является основной причиной боли и инвалидности, и им страдает около 10–15% населения мира [1]. Однако метаболические механизмы развития этих изменений в коленных суставах (КС) до конца неясны.

В настоящее время невозможно полное излечение ОА, поэтому используется только симптоматическая терапия для временного облегчения боли и улучшения функции сустава. Консервативное лечение, включая снижение веса, физиотерапию, физические упражнения, не всегда приводит к желаемым результатам. У многих пациентов на фоне медикаментозного лечения сохраняется интенсивная боль, продолжается прогрессирование заболевания, возникают нежелательные явления, связанные с приемом лекарств [2]. Боль и прогрессирование деструкции суставов приводят к необходимости использования хирургических методов лечения, в частности менискэктомии и высокуой остеотомии большеберцовой кости. Тотальное эндопротезирование (ТЭ) КС является завершающим этапом лечения и проводится в связи с жалобами пациентов на постоянную боль и нарушение функции сустава. Однако, несмотря на значительное улучшение состояния большинства пациентов после ТЭ, оно не всегда позволяет добиться желаемых результатов. Примерно в 10–40% случаев отмечается неэффективность данного вида лечения, одной из основных причин которой является развитие послеоперационной боли (ПБ) [3].

Боль при ОА вызвана в первую очередь повреждением ткани сустава в результате его разрушения и, как следствие, воспалением. При этом боль может быть обусловлена не только воспалительной реакцией ткани сустава, но и нейрогенным воспалением, а также может включать невропатический компонент из-за повреждения нервных окончаний [4]. Так, поскольку суставы иннервируются периферической нервной системой, ноцицепторы могут активироваться сигналами из окружающей среды. Кроме того, показана роль центральной нервной системы в возникновении боли при движении [5]. На молекулярном уровне боль обусловлена продукцией хондроцитами цитокинов, таких как фактор некроза опухоли α (ФНОα), интерлейкин (ИЛ) 1β, ИЛ6, и фактора роста нервов, которые увеличивают разрушение хряща и индуцируют гипералгезию. В частности, повышение экспрессии ИЛ1β [6] и циклооксигеназы (ЦОГ) 1 и ЦОГ2 [7] приводило к деградации хряща, экспрессии матриксной металлопротеиназы (ММП) 9, ММП2, катепсинов K и S [8, 9] и усилению невропатической боли. В свою очередь, ФНОα способен непосредственно активировать сенсорные нейроны через собственные рецепторы и инициировать каскад провоспалительных реакций [10].

Недавно мы показали, что высокая экспрессия генов, связанных с воспалением, деградацией внеклеточного матрикса и апоптозной активностью, может служить важным биомаркером развития ПБ у пациентов с ОА КС [11]. Кроме того, клинические пповяления у больных ОА положительно коррелировали с биопсихосоциальными индексами. Например, степень тяжести боли по краткому опроснику боли BPI (Brief Pain Inventory) коррелировала с индексом тревожности по опроснику HADS (Hospital Anxiety and Depression scale), а показатели невропатической боли по PainDETECT и DN4 (Douleur Neuropathique 4 Questions) – со стадией ОА, депрессией по HADS и экспрессией провоспалительных цитокинов ФНОα и ИЛ1β [11]. Поскольку эти биомаркеры взаимосвязаны с метаболическими нарушениями, которые наблюдаются при ОА [12], важно понять их природу для прогнозирования и лечения ПБ.

Слабое системное воспаление, наблюдаемое при ОА [13], является высокоэнергопотребляющим процессом, так как воспалительная реакция сопровождается пролиферацией клеток иммунной системы и синтезом большого числа провоспалительных цитокинов [14]. Поэтому при воспалении клетки иммунной системы зависят от аэробного гликолиза, превращающего пируват в лактат (эффект Варбурга) при участии пируваткиназы 2 (ПКМ2) и лактатдегидрогеназы (ЛДГ), а также от альтернативного пути повторного окисления восстановленного никотинамиддинуклеотида (НАДН), продуцируемого в гликолизе [8]. Действительно, активность ПКМ2 у больных ОА повышена по сравнению с таковой у здоровых лиц [15], а в опытах на животных развитие спонтанного ОА было связано с адаптивным усилением гликолиза, на которое указывало увеличение соотношения концентраций лактат/пируват [16]. Повышение активности гликолиза способно поддерживать воспаление, поскольку синтез аденозинтрифосфата (АТФ) происходит значительно быстрее [17], чем окислительное фосфорилирование (ОФ), и обеспечивает энергией процессы синтеза провоспалительных цитокинов. Поэтому одновременно в этих клетках подавляется окислительный митохондриальный метаболизм с участием цикла Кребса и электронтранспортной цепи (ЭТС), который оказывает противовоспалительное действие. Это проявляется в снижении экспрессии ферментов дегидрогеназ изоцитрата (ИДГ), сукцината (СДГ), малата (МДГ), в результате активности которых продуцируются восстановительные эквиваленты в форме $НАДН_2$ или флавинадениндинуклеотида, которые окисляются в ЭТС.

При ОФ электроны от метаболитов цикла Кребса переносятся на кислород, а выделяющаяся энергия используется для синтеза АТФ. У эукариот данный процесс осуществляется при участии ряда белков, закрепленных в мембранах митохондрий, которые называют дыхательной цепью переноса электронов. Белки цепи переноса электронов используют энергию, полученную при передаче электронов от восстановленных молекул (например, НАДН) на кислород, для перемещения протонов через мембрану. При перемещении протонов создается разница концентраций ионов водорода, и возникает электрохимический градиент [18], который возвращает протоны обратно в митохондрии через основание АТФ-синтазы. Поток протонов заставляет вращаться кольцо из c-субъединиц фермента, в результате чего активный центр синтазы изменяет форму и фосфорилирует аденозиндифосфат, превращая его в АТФ. Дополнительным регулятором активности цикла Кребса является система разобщения окисления и фосфорилирования, которая обеспечивает утечку протонов через внутреннюю мембрану митохондрий и уменьшает продукцию свободных радикалов [19]. Одним из таких митохондриальных белков-переносчиков является разобщающий белок UCP2.

Цель исследования – определить связь экспрессии генов, опосредующих продукцию клеточной энергии, с развитием хронической ПБ после ТЭ КС у больных ОА.

Материал и методы. В проспективное исследование было включено 50 пациентов, соответствовавших критериям ОА КС ACR (American College of Rheumatology) [20], которым в 2018–2019 гг. в ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» (НИИР им. В.А. Насоновой) было проведено ТЭ. До ТЭ все больные имели постоянную выраженную боль 60–70 мм по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) и нарушение функции КС (по мнению врача и пациента), рентгенологические изменения в виде III–IV стадии ОА по Kellgren–Lawrence [21], во всех случаях отсутствовал эффект консервативной терапии на протяжении не менее 6 мес.

Критериями невключения были: любые ранее перенесенные операции на КС; наличие системных воспалительных ревматических заболеваний, онкологической, инфекционной, значимой эндокринной или другой висцеральной патологии, способной вызвать поражение скелетно-мышечной системы; асептический некроз бедренной или большеберцовой кости; прием препаратов, содержащих эстроген, прогестерон, глюкокортикоиды, бисфосфонаты и альфакальцидол.

Контрольную группу составили 26 здоровых лиц, сопоставимых по возрасту с пациентами основной группы (средний возраст – 65,8±7,3 года), не имевших значимой сопутствующей патологии и ОА КС.

Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом НИИР им. В.А. Насоновой, информированное согласие получено от всех пациентов.

Перед хирургическим вмешательством определяли уровень боли по ВАШ, использовали также опросник BPI [22] и индекс WOMAC [23]. Для выявления невропатической боли применяли опросники PainDETECT [24] и DN4 [25], депрессии и тревожности – HADS [26].

Развитие ПБ (≥30 мм по ВАШ) оценивали через 3 и 6 мес после проведения ТЭ и выписки больного из стационара по результатам телефонного опроса.

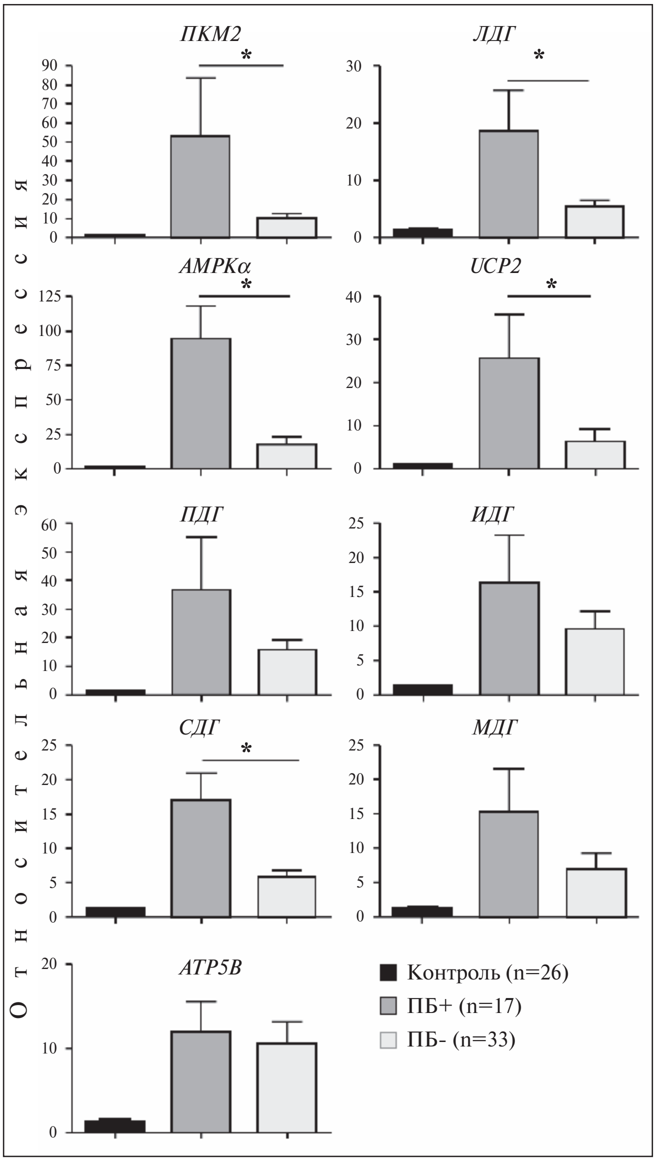
Выделение общей РНК и реакция обратной транскрипции (ОТ). Для определения экспрессии генов общую РНК выделяли из 100 мкл цельной крови сразу после ее получения с применением реагента Extract RNA («Евроген», Россия) в соответствии с рекомендациями производителя. Общая РНК имела A260/290>1,9. RT-реакцию проводили с использованием набора MMLV RT, содержащего обратную транскриптазу M-MLV, случайные гексануклеотидные праймеры и общую РНК, согласно рекомендациям производителя («Евроген», Россия).

Количественная полимеразная цепная реакция (ПЦР) в реальном времени. Использовали готовые праймеры и зонды для анализа TaqMan (Applied Biosystems, США) генов человека: *ПКМ2 (Hs00987255_m1)*, *ЛДГ (Hs00929956_m1)*, *AMPKα (Hs01562315_m1)*, *UCP2 (Hs01075227_m1)*, *СДГ (Hs01042482_m1)*, *ПДГ (Hs00264851_m1)*, *ИДГ (Hs00188065_m1)*, *МДГ (Hs00938918_m1)* и *ATP5B (Hs00969569_m1)*. Эндогенным контролем служил β-актин. Количественную оценку экспрессии генов проводили методом ПЦР в реальном времени (Quant Studio 5, Applied Biosystems, США). Объем 1 мкл продукта ОТ подвергали ПЦР в реальном времени в 15 мкл общей реакционной смеси, содержащей 7,5 мкл TaqMan Universal PCR Master Mix (Applied Biosystems, США), смысловой и антисмысловой праймеры 900 нМ, зонд 50 нМ и матричную кДНК. После одной стадии при 50 °C в течение 2 мин и начальной активации при 95 °C в течение 10 мин реакционные смеси подвергали 40 циклам амплификации (15 с при 95 °C для денатурации и 1 мин отжига и удлинения при 60 °C). Относительную экспрессию мРНК определяли методом ΔΔCT, который подробно описан в инструкциях производителя (Applied Biosystems, США). Значение ΔCT рассчитывали путем вычитания значения CT для гена домашнего хозяйства β-актина из значения CT для каждого образца. Затем вычисляли ΔΔCT путем вычитания значения ΔCT для контроля (каждого здорового испытуемого) из значения ΔCT для каждого пациента с ОА. Каждую ПЦР проводили в двух повторностях. Три контроля были неизменно отрицательными для каждой реакции.

Статистическую обработку данных выполняли с использованием программы Statistica 10 for Windows и SPSS версии 22 (IBM, США), включая общепринятые методы параметрического и непараметрического анализа. Для статистического анализа при отклонении от нормального распределения данных использовались ранговые корреляции Спирмена. Поскольку одна из подгрупп включала менее 30 пациентов, при межгрупповых расчетах применяли непараметрический тест Манна–Уитни. Для сравнения процентных соотношений использовали двусторонний Z-тест. Различия считали статистически значимыми при $p<0{,}05$.

Результаты. *Клинические параметры больных ОА.* Средний возраст пациентов с ОА (n=50) составлял 65,8±7,3 года, а средняя длительность заболевания – 9,9±6,1 года. Эти пациенты имели ОА III–IV стадию по классификации Kellgren–Laurence (III стадия была у 35; IV – у 15 пациентов) и повышенный индекс массы тела (ИМТ) – в среднем 30,5±3,8 кг/м^2. Суммарный индекс WOMAC колебался от 300 до 1435 (в среднем –1064±225), тогда как показатель общей боли составил в среднем 222,8±62,6, общей функциональной недостаточности – 746,5±159,6 и общей скованности – 93,9±24,6.

Перед ТЭ все пациенты испытывали постоянную боль в КС на протяжении последних 6 мес. Большинство обследованных



*Относительная экспрессия генов ПКМ2, ЛДГ, ПДГ, ИДГ, СДГ, МДГ, UCP2, AMPKα и ATP5B, определявшаяся с помощью ПЦР в реальном времени в крови пациентов с ПБ (ПБ+, n=17) и без ПБ (ПБ-, n=33) по сравнению со здоровыми лицами (n=26). Уровни экспрессии генов у здоровых лиц приняты за 1,0, что необходимо для относительной количественной оценки в соответствии с протоколом ПЦР в реальном времени. * – значимые различия между подгруппами пациентов с ОА*

*Relative expression of the genes PKM2, LDH, PDH, IDH, SDH, MDH, UCP2, AMPKα and ATP5B, determined using real-time PCR in the blood of patients with CPP (CPP+, n=17) and without CPP (CPP-, n=33) compared to healthy individuals (n=26). Gene expression levels in healthy individuals were set to 1.0, which is required for relative quantification according to the real-time PCR protocol. * – Significant differences between subgroups of patients with OA*

отмечали легкую боль в покое (в среднем – 31,3±2,2 мм), а 2 больных – сильную боль в покое (80 мм). По данным опросника BPI, средняя интенсивность боли перед операцией составила 4,8±1,1. Оценка невропатической боли с использованием опросника DN4 равнялась в среднем 1,95±1,1. У 1 пациента имелись элементы невропатической боли по DN4 (>4 баллов). Средний счет по опроснику PainDETECT достигал 6,0±4,1, а у 1 пациента выявлена невропатическая боль (>18 баллов). Аномальная тревожность (>11 баллов) по HADS наблюдалась у 3 больных, пограничные уровни тревожности (8–10 баллов) – у 14 (28%). Кроме того, в 9 (18%) случаях имелась депрессия (11–15), а в 14 (28%) – пограничные значения (8–10 баллов) по шкале депрессии HADS [11].

Через 3 мес после ТЭ КС у 17 (34%) больных отмечалась ПБ (ее интенсивность составляла в среднем 34,3±2,3 мм по ВАШ), которая к 6-му месяцу наблюдения несколько усилилась (в среднем до 38,6±2,5 мм). Были сформированы две подгруппы пациентов: в 1-ю включено 17 пациентов с ПБ, во 2-ю – 33 пациента без ПБ. Сравнение клинических характеристик обеих подгрупп перед операцией подробно описано в нашей предыдущей работе [11]. При этом не отмечено значимых различий по большинству параметров. Однако при наличии ПБ значимо чаще регистрировалась артериальная гипертензия (АГ), которая в этой подгруппе выявлена у 11 (65%) из 17 больных, в то время как при отсутствии ПБ она зарегистрирована у 10 (30%) из 33 пациентов. Кардиоваскулярные заболевания отмечались у 6 больных: у 1 в 1-й подгруппе и у 5 во 2-й подгруппе. Кроме того, в 1-й подгруппе несколько чаще встречались ожирение 1-й степени (p=0,08) и тревожность по опроснику HADS (p=0,07), а интенсивность боли во 2-й подгруппе была несколько выше (p=0,07), но эти различия не достигали статистической значимости [11].

Экспрессия генов в крови. Экспрессия всех исследованных генов в обеих подгруппах была значительно повышена по сравнению с таковой у здоровых лиц. В 1-й подгруппе выявлено статистически значимое повышение экспрессии генов *ПКМ2* (p=0,03), *ЛДГ* (p=0,05), *AMPKα* (p=0,0009), *UCP2* (p=0,009) и *СДГ* (p=0,05) по сравнению с больными 2-й подгруппы (см. рисунок). Межгрупповых различий в экспрессии генов *ПДГ*, *ИДГ*, *МДГ* и *ATP5B* не обнаружено.

Корреляционный анализ экспрессии генов с биопсихосоциальными параметрами. При корреляционном анализе выявлена положительная связь между индексом PainDETECT и экспрессией генов *AMPKα*, *ПДГ*, *ПКМ2*, *МДГ*, *ИДГ* и *ЛДГ* (см. таблицу). Степень тяжести боли по BPI отрицательно коррелировала с экспрессией гена *МДГ*, аналогичная тенденция наблюдалась и в отношении генов *AMPKα* и *UCP2.* Кроме того, продемонстрирована тенденция к позитивной связи между показателем DN4 и экспрессией генов *AMPKα* и *ПКМ2.*

Наряду с этим выявлен высокий уровень статистически значимой положительной корреляции экспрессии изученных генов с продукцией провоспалительных цитокинов ФНОα и ИЛ1β (r=0,5–0,9, p<0,05). Напротив, активность ЦОГ2 негативно коррелировала с экспрессией генов энергетического метаболизма (r=0,3–0,4, p<0,05).

Обсуждение. Поскольку слабая воспалительная реакция при ОА [13] нуждается в существенных затратах клеточной энергии [14], возникла концепция о взаимодействии между клеточной биоэнергетикой/метаболизмом и воспалением [27], которое развивается вследствие неспособности поддержания клеткой энергетического баланса [28, 29]. В нашем исследовании экспрессия исследуемых генов, связанных с продукцией энергии, была значительно повышена у пациентов обеих групп, поскольку слабое системное воспаление характерно для всех больных ОА. Это также подтверждается положительной корреляцией исследуемых генов с экспрессией провоспалительных цитокинов ФНОα и ИЛ1β.

Корреляция биопсихосоциальных показателей и экспрессии генов до проведения ТЭ КС (n=50)
Correlation of biopsychosocial indicators and gene expression before TKA (n=50)

Показатель	*AMPKα*	*ПДГ*	*ПКМ2*	*МДГ*	*ИДГ*	*UCP2*	*ЛДГ*
DN4	0,328; p=0,08		0,297; p=0,09				
PainDETECT	**0,433; p=0,02**	**0,418; p=0,03**	**0,429; p=0,02**	**0,492; p=0,01**	**0,422; p=0,03**		**0,385; p=0,03**
BPI (тяжесть боли)	-0,330; p=0,09			**-0,376; p=0,04**		-0,343; p=0,07	

Вместе с тем известно, что для выполнения провоспалительных функций у макрофагов М1 активируется гликолиз и подавляется деятельность цикла Кребса [30]. Напротив, в иммуномодуляторных клетках, таких как макрофаги М2 и регуляторные Т-лимфоциты, преобладающим способом получения энергии является ОФ [31]. В нашем исследовании также отмечена значительно более высокая гликолитическая активность в клетках крови у больных ОА с ПБ, чем у пациентов, довольных результатами операции. Это может быть связано не только с более высокой скоростью синтеза АТФ при гликолизе по сравнению с ОФ, но и с продукцией метаболитов, которые сами способны служить сигнальными молекулами и активировать провоспалительные сигнальные пути [32, 33]. Поэтому полученные результаты согласуются с данными наших предыдущих исследований, показавших, что у пациентов с ПБ экспрессия провоспалительных цитокинов существенно выше [11]. Кроме того, обнаруженная у таких больных значительно более высокая экспрессия ЛДГ хорошо соотносится с данными о развитии метаболической дисфункции на уровне экспрессии ЛДГ, которые продемонстрированы в исследованиях на животных моделях раннего ОА [34].

В то же время экспрессия *ПДГ* и генов, кодирующих белки цикла Кребса, в исследованных группах существенно не различалась, за исключением *СДГ*, экспрессия которой была значительно выше при наличии ПБ. В связи с этим следует отметить, что повышенная скорость окисления сукцината СДГ также отмечалась при активации провоспалительных макрофагов [35], поскольку приводит к обратному транспорту электронов в ЭТС на уровне комплекса I и, как следствие, к гиперпродукции свободных радикалов (СР) [29]. В свою очередь, избыток СР, вероятно, является причиной усиления экспрессии гена *UCP2* у больных с ПБ, поскольку белок, кодируемый этим геном, способен контролировать продукцию СР [36]. Нарушение регуляции экспрессии *СДГ* также наблюдалось на ранней стадии заболевания у больных ОА и на модели ОА у мышей [34, 37], а исследования метаболома подтвердили дисфункцию цикла Кребса у больных ОА [38].

При этом продукция энергии в ЭТС при ОФ у больных обеих групп сравнима, поскольку экспрессия АТФ-синтазы у них различалась незначительно. Более высокая экспрессия гена *AMPKα* у больных с ПБ, указывает на значительно бóльшую потребность в энергии в форме АТФ в клетках крови по сравнению с таковой у пациентов без ПБ, что также может быть связано с избыточным синтезом провоспалительных цитокинов, как было показано нами ранее [11].

Кроме того, важно отметить связь между экспрессией генов энергетического метаболизма и психобиосоциальными показателями у больных ОА. Так, положительная корреляция между индексом PainDETECT и экспрессией генов AMPKa, ПДГ, ПКМ, МДГ, ИДГ и ЛДГ и тенденция к позитивной связи между показателем DN4 и экспрессией генов AMPKa и ПКМ2 могут указывать на усиление невропатической боли при повышении экспрессии перечисленных генов энергетического метаболизма. Это согласуется с данными о положительной корреляции показателей опросника DN4 с экспрессией провоспалительных цитокинов ФНОα и ИЛ1β, которые представлены в наших предыдущих исследованиях [11] и в работах других авторов [39]. Аналогичные результаты получены J. Li и соавт. [40] в исследованиях на животных: активация AMPKa метформином уменьшала боль при ОА. Отрицательная корреляция экспрессии гена МДГ с тяжестью боли по опроснику BPI также не противоречит отсутствию значимых различий в экспрессии этого гена в изученных подгруппах больных ОА.

Заключение. Таким образом, на поздней стадии ОА больные, у которых развивается ПБ, отличаются повышенной активностью гликолитического пути получения энергии и нарушениями функционирования ОФ. При этом по сравнению с остальными пациентами они испытывают значительно больший дефицит энергии, который, вероятно, обусловлен избыточными внутриклеточными синтетическими процессами, включающими синтез провоспалительных цитокинов, и ассоциируется с усилением невропатической боли. Чтобы подтвердить наши выводы о вовлечении энергетического метаболизма в развитие ПБ, необходимы дальнейшие исследования с участием больших когорт пациентов. Эти данные будут способствовать более глубокому пониманию патогенеза ОА.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Hunter DJ, Felson DT. Osteoarthritis. *BMJ*. 2006 Mar 18;332(7542):639-42. doi: 10.1136/bmj.332.7542.639.
2. Abramson SB, Attur M. Developments in the scientific understanding of osteoarthritis. *Arthritis Res Ther*. 2009;11(3):227. doi: 10.1186/ar2655. Epub 2009 May 19.
3. Wylde V, Hewlett S, Learmonth ID, et al. Persistent pain after joint replacement: prevalence, sensory qualities, and postoperative determinants. *Pain*. 2011 Mar;152(3): 566-572. doi: 10.1016/j.pain.2010.11.023. Epub 2011 Jan 15.
4. Orita S, Ishikawa T, Miyagi M, et al. Pain-related sensory innervation in monoiodoacetate-induced osteoarthritis in rat knees that gradually develops neuronal injury in addition to inflammatory pain. *BMC Musculoskelet Disord*. 2011 Jun 16;12:134. doi: 10.1186/1471-2474-12-134.
5. Ordeberg G. Characterization of joint pain in human OA. *Novartis Found Symp*. 2004: 260:105-15.
6. Attur MI, Belitskaya-Levy C, Krasnokutsky S, et al. Increased interleukin-1 gene expression in peripheral blood leukocytes is associated with increased pain and predicts risk

for progression of symptomatic knee osteoarthritis. *Arthritis Rheum.* 2011 Jul;63(7):1908-17. doi: 10.1002/art.30360.

7. Vardeh D, Wang D, Costigan M, et al. COX2 in CNS neural cells mediates mechanical inflammatory pain hypersensitivity in mice. *J Clin Invest.* 2009 Feb;119(2):287-94. doi: 10.1172/JCI37098 Epub 2009 Jan 5.

8. Leichsenring A, Bäcker I, Wendt W, et al. Differential expression of Cathepsin S and X in the spinal cord of a rat neuropathic pain model. *BMC Neurosci.* 2008 Aug 12;9:80. doi: 10.1186/1471-2202-9-80.

9. Kawasaki Y, Xu ZZ, Wang X, et al. Distinct roles of matrix metalloproteases in the early- and late-phase development of neuropathic pain. *Nat Med.* 2008 Mar;14(3):331-6. doi: 10.1038/nm1723. Epub 2008 Feb 10.

10. Ohtori S, Takahashi K, Moriya H, Myers RR. TNF-alpha and TNF-alpha receptor type 1 upregulation in glia and neurons after peripheral nerve injury: studies in murine DRG and spinal cord. *Spine (Phila Pa 1976).* 2004 May 15;29(10):1082-8. doi: 10.1097/00007632-200405150-00006.

11. Четина ЕВ, Глемба КЕ, Маркова ГА и др. Прогнозирование развития послеоперационной боли у пациентов с поздней стадией остеоартрита коленного сустава по экспрессии генов деградации внеклеточного матрикса, воспаления и апоптоза в крови. Современная ревматология. 2022;16(3):42-49.
[Chetina EV, Glemba KE, Markova GA, et al. Prediction of the development of postoperative pain in patients with late-stage knee osteoarthritis based on the expression of genes for degradation of the extracellular matrix, inflammation and apoptosis in the blood. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal.* 2022;16(3):42-49. In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2022-3-42-49

12. Четина ЕВ, Маркова ГА, Шарапова ЕП. Сахарный диабет 2 типа при остеоартрите: существует ли связь метаболических нарушений с деструкцией суставов и болевым синдромом? Биомедицинская химия. 2019;65(6):441-456.
[Chetina EV, Markova GA, Sharapova EP. Type 2 Diabetes Mellitus in Osteoarthritic Patients: Does Association Between Metabolic Impairments, Joint Destruction, and Pain Exist? *Biomeditsinskaya Khimiya.* 2019;65(6):441-456. (In Russ.)].

13. Sellam J, Berenbaum F. Is osteoarthritis a metabolic disease? *Joint Bone Spine.* 2013 Dec;80(6):568-73. doi: 10.1016/j.jbspin.2013.09.007.

14. O'Neill LA, Hardie DG. Metabolism of inflammation limited by AMPK and pseudostarvation. *Nature.* 2013 Jan 17;493(7432):346-55. doi: 10.1038/nature11862.

15. Yang X, Chen W, Zhao X, et al. Pyruvate Kinase M2 Modulates the Glycolysis of Chondrocyte and Extracellular Matrix in Osteoarthritis. *DNA Cell Biol.* 2018 Mar;37(3):271-277. doi: 10.1089/dna.2017.4048.

16. Johnson K, Jung A, Murphy A, et al. Mitochondrial oxidative phosphorylation is a downstream regulator of nitric oxide effects on chondrocyte matrix synthesis and mineralization. *Arthritis Rheum.* 2000 Jul;43(7):1560-70. doi: 10.1002/1529-0131(200007)43:7<1560::AID-ANR21>3.0.CO;2-S.

17. Liu-Bryan R, Terkeltaub R. Emerging regulators of the inflammatory process in osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol.* 2015 Jan;11(1):35-44. doi: 10.1038/nrrheum.2014.162.

18. Hosler JP, Ferguson-Miller S, Mills DA. Energy transduction: proton transfer through the respiratory complexes. *Annu Rev Biochem.* 2006:75:165-87. doi: 10.1146/annurev.biochem.75.062003.101730.

19. Azzu V, Jastroch M, Divakaruni AS, Brand MD. The regulation and turnover of mitochondrial uncoupling proteins. *Biochim Biophys Acta.* 2010 Jun-Jul;1797(6-7):785-91. doi: 10.1016/j.bbabio.2010.02.035.

20. Altman R, Asch E, Bloch D. Development of criteria for the classification and reporting of osteoarthritis. Classification of osteoarthritis of the knee. *Arthritis Rheum.* 1986 Aug;29(8):1039-49. doi: 10.1002/art.1780290816.

21. Kellgren JH, Lawrence JS. Radiological assessment of osteoarthrosis. *Ann Rheum Dis.* 1957 Dec;16(4):494-502. doi: 10.1136/ard.16.4.494.

22. Cleeland CS, Ryan KM. Pain assessment: global use of the Brief Pain Inventory. *Ann Acad Med Singap.* 1994 Mar;23(2):129-38.

23. Bellamy N. WOMAC Osteoarthritis Index: A User's Guide. London: University of Western Ontario; 1995.

24. Freynhagen R, Baron R, Gockel U, Tolle TR. PainDETECT: a new screening questionnaire to identify neuropathic components in patients with back pain. *Curr Med Res Opin.* 2006 Oct;22(10):1911-20. doi: 10.1185/030079906X132488.

25. Bouhassira D, Attal N, Alchaar H, et al. Comparison of pain syndromes associated with nervous or somatic lesions and development of a new neuropathic pain diagnostic questionnaire (DN4). *Pain.* 2005 Mar;114(1-2):29-36. doi: 10.1016/j.pain.2004.12.010. Epub 2005 Jan 26.

26. Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand.* 1983 Jun;67(6):361-70. doi: 10.1111/j.1600-0447.1983.tb09716.x.

27. Liu TF, Brown CM, El Gazzar M, et al. Fueling the flame: bioenergy couples metabolism and inflammation. *J Leukoc Biol.* 2012 Sep;92(3):499-507. doi: 10.1189/jlb.0212078.

28. Salminen A, Kaarniranta K. AMP-activated protein kinase (AMPK) controls the aging process via an integrated signaling network. *Ageing Res Rev.* 2012 Apr;11(2):230-41. doi: 10.1016/j.arr.2011.12.005.

29. Williams NC, O'Neill LAJ. A Role for the Krebs Cycle Intermediate Citrate in Metabolic Reprogramming in Innate Immunity and Inflammation. *Front Immunol.* 2018 Feb 5;9:141. doi: 10.3389/fimmu.2018.00141.

30. Galvan-Pena S, O'Neill LAJ. Metabolic reprograming in macrophage polarization. *Front Immunol.* 2014 Sep 2:5:420. doi: 10.3389/fimmu.2014.00420. eCollection 2014.

31. O'Neill LAJ. Glycolytic reprogramming by TLRs in dendritic cells. *Nat Immunol.* 2014 Apr;15(4):314-5. doi: 10.1038/ni.2852.

32. McGettrick AF, O'Neill LAJ. How metabolism generates signals during innate immunity and inflammation. *J Biol Chem.* 2013 Aug 9;288(32):22893-8. doi: 10.1074/jbc.R113.486464. Epub 2013 Jun 24.

33. Mills E, O'Neill LAJ. Succinate: a metabolic signal in inflammation. *Trends Cell Biol.* 2014 May;24(5):313-20. doi: 10.1016/j.tcb.2013.11.008. Epub 2013 Dec 19.

34. Altman FP. A metabolic dysfunction in early murine osteoarthritis. *Ann Rheum Dis.* 1981 Jun;40(3):303-6. doi: 10.1136/ard.40.3.303.

35. Mills EL, Kelly B, Logan A, et al. Succinate dehydrogenase supports metabolic repurposing of mitochondria to drive inflammatory macrophages. *Cell.* 2016 Oct 6;167(2):457-470.e13. doi: 10.1016/j.cell.2016.08.064. Epub 2016 Sep 22.

36. Moukdar F, Robidoux J, Lyght O, et al. Reduced antioxidant capacity and diet-induced atherosclerosis in uncoupling protein-2-deficient mice. *J Lipid Res.* 2009 Jan;50(1):59-70. doi: 10.1194/jlr.M800273-JLR200.

37. Nahir AM, Vitis N, Silbermann M. Cellular enzymatic activities in the articular cartilage of osteoarthritic and osteoporotic hip joints of humans: a quantitative cytochemical study. *Aging (Milano).* 1990 Dec;2(4):363-9. doi: 10.1007/BF03323952.

38. Van Pevenage PM, Birchmier JT, June RK. Utilizing metabolomics to identify potential biomarkers and perturbed metabolic pathways in osteoarthritis: A systematic review. *Semin Arthritis Rheum.* 2023 Apr;59:152163. doi: 10.1016/j.semarthrit.2023.152163

39. Lungu E, Vendittoli PA, Desmeules F. Preoperative Determinants of Patient-reported Pain and Physical Function Levels Following Total Knee Arthroplasty: A Systematic Review. *Open Orthop J.* 2016 Jun 23:10:213-31. doi: 10.2174/1874325001610010213. eCollection 2016.

40. Li J, Zhang B, Liu WX, et al. Metformin limits osteoarthritis development and progression through activation of AMPK signalling. *Ann Rheum Dis.* 2020 May;79(5):635-645. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-216713. Epub 2020 Mar 10.

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
11.07.2023/13.09.2023/16.09.2023

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования России (Project № 1021062512064-0).

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

This work was carried out with the financial support of the Russian Ministry of Education and Science (project №1021062512064-0).

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

Четина Е.В. https://orcid.org/0000-0001-7312-2349
Маркова Г.А. https://orcid.org/0000-0001-5946-5695
Глемба К.Е. https://orcid.org/0000-0003-3971-2593
Макаров М.А. https://orcid.org/0000-0002-5626-7404

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ / ORIGINAL INVESTIGATIONS

Индекс токсичности глюкокортикоидов у пациентов с системной красной волчанкой (предварительные данные)

Ермолаева Е.В.[1], Асеева Е.А.[1], Никишина Н.Ю.[1], Попкова Т.В.[1], Лила А.М.[1,2]

[1]ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва; [2]кафедра ревматологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва

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

***Цель** исследования – изучить вклад глюкокортикоидов (ГК) в развитие необратимых повреждений органов у больных системной красной волчанкой (СКВ) с помощью индекса токсичности ГК (ИТГ).*

***Материал и методы.** В исследование включено 65 пациентов с СКВ, соответствовавших классификационным критериям SLICC 2012 г. У всех пациентов оценивали ИТГ, активность заболевания по индексу SLEDAI-2K, индекс повреждения (ИП) SLICC, проводили стандартное лабораторное и иммунологическое обследование.*

***Результаты и обсуждение.** Пациенты были преимущественно женского пола (n=56, 86%), медиана длительности заболевания составляла 76 [2; 288] мес, SLEDAI-2K – 8,8 [0; 26], ИП SLICC – 1,0 [0; 5], ИП SLICC >0 выявлен у 28 (43%) пациентов.*

Медиана длительности терапии ГК за период болезни равнялась 66,0 [0; 288] мес, максимальной дозы ГК – 32,7 [0; 80] мг, суммарной дозы ГК при внутривенном введении – 2942 [0; 17 812,5] мг, ИТГ на момент включения в исследование – 19 [0; 37] баллам. ИТГ >0 имелся у 47 (72%) из 65 пациентов. ИТГ коррелировал с длительностью заболевания (r=0,33; p<0,008); максимальной дозой ГК, назначавшихся перорально (r=0,31; p<0,012); длительностью приема ГК (r=0,35; p<0,005); ИП SLICC (r=-0,43; p<0,0001). У пациентов со средней длительностью заболевания более 3 лет ИТГ был значимо выше, чем у пациентов с длительностью болезни 1–3 года (p=0,023).

***Заключение.** У 72% пациентов с СКВ выявлен ИТГ >0, который значительно возрастал с увеличением длительности заболевания. На величину ИТГ влияли длительность СКВ, продолжительность лечения ГК и максимальная доза ГК за период болезни. Обнаружена статистически значимая корреляция ИТГ и ИП SLICC, что позволяет использовать его как дополнительный компонент оценки вклада ГК в развитие необратимых повреждений органов у пациентов с СКВ. Рекомендуется оценивать ИТГ у всех пациентов с СКВ, длительно получающих ГК, с целью коррекции дозы.*

***Ключевые слова:** системная красная волчанка; глюкокортикоиды; необратимые органные повреждения; индекс токсичности глюкокортикоидов.*

Контакты:** Елена Александровна Асеева; **eaasseeva@mail.ru

***Для ссылки:** Ермолаева ЕВ, Асеева ЕА, Никишина НЮ, Попкова ТВ, Лила АМ. Индекс токсичности глюкокортикоидов у пациентов с системной красной волчанкой (предварительные данные). Современная ревматология. 2024;18(1):28–34. **DOI:** 10.14412/1996-7012-2024-1-28-34*

Glucocorticoid toxicity index in patients with systemic lupus erythematosus (preliminary data)

Ermolaeva E.V.[1], Aseeva E.A.[1], Nikishina N.Yu.[1], Popkova T.V.[1], Lila A.M.[1,2]

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

[1]34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia; [2]2/1, Barrikadnaya Street, Build. 1, Moscow 125993, Russia

***Objective:** to investigate the contribution of glucocorticoids (GC) to the development of irreversible organ damage in patients with systemic lupus erythematosus (SLE) using the GC toxicity index (GTI).*

***Material and methods.** The study included 65 patients with SLE who met the 2012 SLICC classification criteria. GTI, disease activity according to the SLEDAI-2K index and the SLICC damage index (DI) were determined in all patients, and standard laboratory and immunological tests were performed.*

***Results and discussion.** Patients were predominantly female (n=56, 86%), median disease duration was 76 [2; 288] months, SLEDAI-2K – 8.8 [0; 26], DI SLICC – 1.0 [0; 5], DI SLICC >0 was found in 28 (43%) patients.*

The median duration of GC therapy during the disease period was 66.0 [0; 288] months, maximum dose of GC – 32.7 [0; 80] mg, median of total GC dose during intravenous administration was 2942 [0; 17 812.5] mg, GTI at the time of enrolment in the study – 19 [0; 37] points. GTI >0 was present in 47 (72%) of 65 patients. GTI correlated with disease duration (r=0.33; p<0.008); maximum dose of oral GCs (r=0.31; p<0.012); duration of GC use (r=0.35; p<0.005); DI SLICC (r=-0.43; p<0.0001). In patients with an average disease duration of more than 3 years, GTI

was significantly higher than in patients with a disease duration of 1–3 years (p=0.023).
Conclusion. *An GTI>0 was found in 72% of SLE patients, which increased significantly with disease duration. The GTI value was influenced by the duration of SLE, the duration of GC treatment and the maximum GC dose during the disease period. A statistically significant correlation was found between the GTI and the SLICC DI, allowing the GTI value to be used as an additional component in the assessment of the contribution of GCs to the development of irreversible organ damage in patients with SLE. It is recommended that GTI is assessed in all patients with SLE receiving long-term GC treatment for the purpose of dose adjustment.*

Keywords: *systemic lupus erythematosus; glucocorticoids; irreversible organ damage; glucocorticoid toxicity index.*
Contact: *Elena Aleksandrovna Aseeva;* ***eaasseeva@mail.ru***
For reference: *Ermolaeva EV, Aseeva EA, Nikishina NYu, Popkova TV, Lila AM. Glucocorticoid toxicity index in patients with systemic lupus erythematosus (preliminary data). Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal. 2024;18(1):28–34.* ***DOI:*** *10.14412/1996-7012-2024-1-28-34*

Системная красная волчанка (СКВ) – системное аутоиммунное ревматическое заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся гиперпродукцией органонеспецифических аутоантител к различным компонентам клеточного ядра и развитием иммуновоспалительного повреждения внутренних органов [1]. В последние 50 лет основными препаратами для лечения этого грозного, тяжелого заболевания являются глюкокортикоиды (ГК). Однако наряду с информацией о негативном действии ГК накапливаются данные об их высокой эффективности при СКВ [2].

D. Apostolopoulos и соавт. [3] у пациентов с СКВ, получающих ГК, выявили необратимые повреждения органов в 42% случаев, тогда как у больных, не принимавших эти препараты, такие изменения регистрировались лишь в 15% наблюдений. К наиболее частым и тяжелым проявлениям токсичности ГК относятся остеопороз, остеопоротические переломы, в том числе компрессионные переломы позвонков, остеонекроз, миопатия, сахарный диабет 2-го типа, атеросклеротическое поражение сосудов, артериальная гипертензия (АГ) и катаракта [4].

Многие зарубежные и отечественные исследователи показали, что высокие дозы ГК оказывают значимое влияние на скорость нарастания числа повреждений наравне с высокой активностью заболевания [4–6]. По другим данным, средняя доза ГК >20 мг/сут более чем в 2 раза увеличивает риск развития катаракты, остеопоротических переломов и сердечно-сосудистых катастроф [4–7]. Дозы преднизолона >7,5 мг/сут ассоциируются со значительной потерей минеральной плотности кости (МПК) поясничного отдела позвоночника и нарушением толерантности к глюкозе [4–7]. Прием высоких доз ГК на 20% увеличивает риск развития аваскулярного остеонекроза [8]. В российской когорте больные СКВ с индексом повреждения (ИП) SLICC (Systemic Lupus International Collaborating Clinics) ≥1 дольше получали ГК, а в дебюте заболевания им назначали значимо более высокие дозы ГК [6]. Нарастание кумулятивной дозы преднизолона также увеличивало риск остеопоротических переломов, катаракты, ишемической болезни сердца, аваскулярного некроза и сахарного диабета 2-го типа [4]. Дозы преднизолона ≤5 мг/сут были относительно безопасными, как и краткосрочная пульс-терапия ГК. Однако выраженность токсичности низких доз ГК требует дальнейшего изучения на больших когортах пациентов. В настоящее время, несмотря на широкое использование иммунодепрессантов, появление новых схем лечения и внедрение в реальную клиническую практику генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) ритуксимаба и белимумаба, более двух третей пациентов никогда не прекращают прием ГК [2], что с течением времени значительно увеличивает число необратимых органных поражений.

В арсенале врачей до сих пор нет надежного и простого инструмента для количественной оценки нежелательных реакций ГК. Таким инструментом может стать индекс токсичности ГК (ИТГ), предложенный E.M. Miloslavsky и соавт. [9] (табл. 1). Этот индекс включает результаты оценки 9 доменов: индекс массы тела (ИМТ); толерантность к глюкозе; АГ; липидный обмен; МПК; стероидная миопатия; поражение кожи (угревая сыпь, синяки, гирсутизм, атрофия/стрии, эрозии/изъязвления); нейропсихические нарушения (нарушение сна, депрессия, мании, когнитивные расстройства) и инфекции (кандидоз полости рта/влагалища, или опоясывающий лишай без постгерпетической невралгии, или поражение глаз, инфекции требующие госпитализации, внутривенное – в/в – введение антибиотиков, противогрибковых или противовирусных препаратов, опоясывающий лишай, осложненный постгерпетической невралгией или поражением глаз) [5]. В каждом из этих доменов с помощью математических коэффициентов патология классифицируется как улучшение, отсутствие изменений, нарушения средней степени, тяжелые нарушения. Более подробно методика определения ИТГ представлена в статье Н.Ю. Никишиной и соавт. [10].

Дополнительно к количественной оценке общей токсичности ГК рекомендовано отдельно указать ряд наиболее тяжелых осложнений, вызванных терапией ГК, но количественно не оцениваемых (остеопоротические переломы, остеонекроз, катаракта, разрыв связок и др.). [10]. Для одномоментной оценки пациентов с СКВ используется совокупный показатель токсичности (СПТ) ГК (Cumulative Worsening Score). При отсутствии токсичности СПТ ГК будет равен 0. При выявлении у пациента симптомов токсичности ГК (см. табл. 1) СПТ ГК складывается из суммы соответствующих оценок. При дальнейшем наблюдении пациентов случаи новой токсичности добавляются к ранее выявленному значению СПТ ГК. ИТГ был валидирован и с успехом применялся в исследованиях у пациентов с бронхиальной астмой и системными васкулитами [9, 11].

Цель исследования – изучить вклад ГК в развитие необратимых повреждений органов у пациентов с СКВ с помощью ИТГ.

Материал и методы. В исследование включено 65 пациентов с СКВ, соответствовавших классификационным критериям SLICC 2012 г. [12], находившихся на стационарном лечении в ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» в 2021–2022 гг. Обязательными условиями включения в исследование были наличие

Таблица 1. ИТГ [9]
Table 1. GTI [9]

Домены ИТГ	Баллы	Наиболее тяжелые проявления токсичности
ИМТ		
Снижение	-8	Значительное увеличение ИМТ
Нет изменений	0	
Умеренное увеличение	21	
Значительное увеличение	36	
Толерантность к глюкозе		
Улучшение	-8	Диабетическая ретинопатия, нефропатия, невропатия
Нет изменений	0	
Ухудшение	32	
Ухудшение, несмотря на лечение	44	
АГ		
Улучшение	-10	Неотложная АГ, задний обратимый синдром энцефалопатии
Нет изменений	0	
Прогрессирование	19	
Прогрессирование, несмотря на лечение	44	
Липидный обмен		
Снижение уровня липидов в крови	-9	
Отсутствие гиперлипидемии	0	
Нарастание гиперлипидемии	10	
Нарастание гиперлипидемии, несмотря на лечение	30	
МПК		
Увеличение	-1	Значительное снижение МПК, остеопоротические переломы
Нет изменений	0	
Снижение	29	
Стероидная миопатия		
Отсутствие	0	Тяжелая стероидная миопатия
Легкая	9	
Умеренная или более выраженная	63	
Поражение кожи		
Отсутствует	0	Тяжелая кожная токсичность
Умеренное	8	
Средней степени или более выраженное	26	
Нейропсихические нарушения		
Отсутствуют	0	Психоз, ассоциированная с ГК агрессия, другие тяжелые нейропсихические проявления
Легкие	11	
Умеренные или более выраженные	74	
Инфекции		
Отсутствуют	0	Инфекции IV и V степени
Кандидоз полости рта/влагалища или неосложненный опоясывающий лишай	19	
Инфекция ≥III степени	93	
Эндокринные нарушения		Недостаточность надпочечников
Поражение ЖКТ		Язвенная болезнь
Скелетно-мышечные изменения		Аваскулярный некроз, разрыв сухожилия
Поражение глаз		Центральная серозная ретинопатия, повышение внутриглазного давления, задняя субкапсулярная катаракта
Общий счет от 36 до 439 баллов		

Примечание. ЖКТ – желудочно-кишечный тракт.

подписанного информированного согласия, возраст старше 18 лет, достоверный диагноз СКВ согласно классификационным критериям SLICC 2012 г., длительность заболевания от момента появления первых симптомов до установления диагноза СКВ не более 12 мес.

Всем пациентам проводилось стандартное обследование, рекомендованное Ассоциацией ревматологов России, определялись ИТГ, ИП SLICC, активность заболевания по индексу SLEDAI-2K (Systemic Lupus Erythromatosus Disease Activity Index в модификации 2K) [13]. Кроме того, для каждого па-

Таблица 2. Характеристика пациентов (n=65)
Table 2. Characteristics of the patients (n=65)

Показатель	Значение
Пол, n (%): мужчины женщины	 9 (14) 56 (86)
Возраст на момент визита, годы, M±σ	34,5±11,4
Возраст на момент дебюта СКВ, годы, Me [25-й; 75-й перцентили]	28,5 [11; 57]
Длительность болезни на момент установления диагноза, мес, M±σ	8,5±7,7
Длительность болезни на момент визита, мес, Me [25-й; 75-й перцентили]	76 [2; 288]
Максимальная доза ГК перорально за период болезни, мг, Me [25-й; 75-й перцентили]	32,7 [0; 80]
Суммарная доза ГК в/в за период болезни, мг, Me [25-й; 75-й перцентили]	2942 [0; 17 812,5]
SLEDAI-2K, Me [25-й; 75-й перцентили]	8,8 [0; 26]
ИП SLICC на момент визита, Me [25-й; 75-й перцентили]	1,0 [0; 5]
ИП SLICC=0, n (%)	37 (57)
ИП SLICC ≥1, n (%)	28 (43)

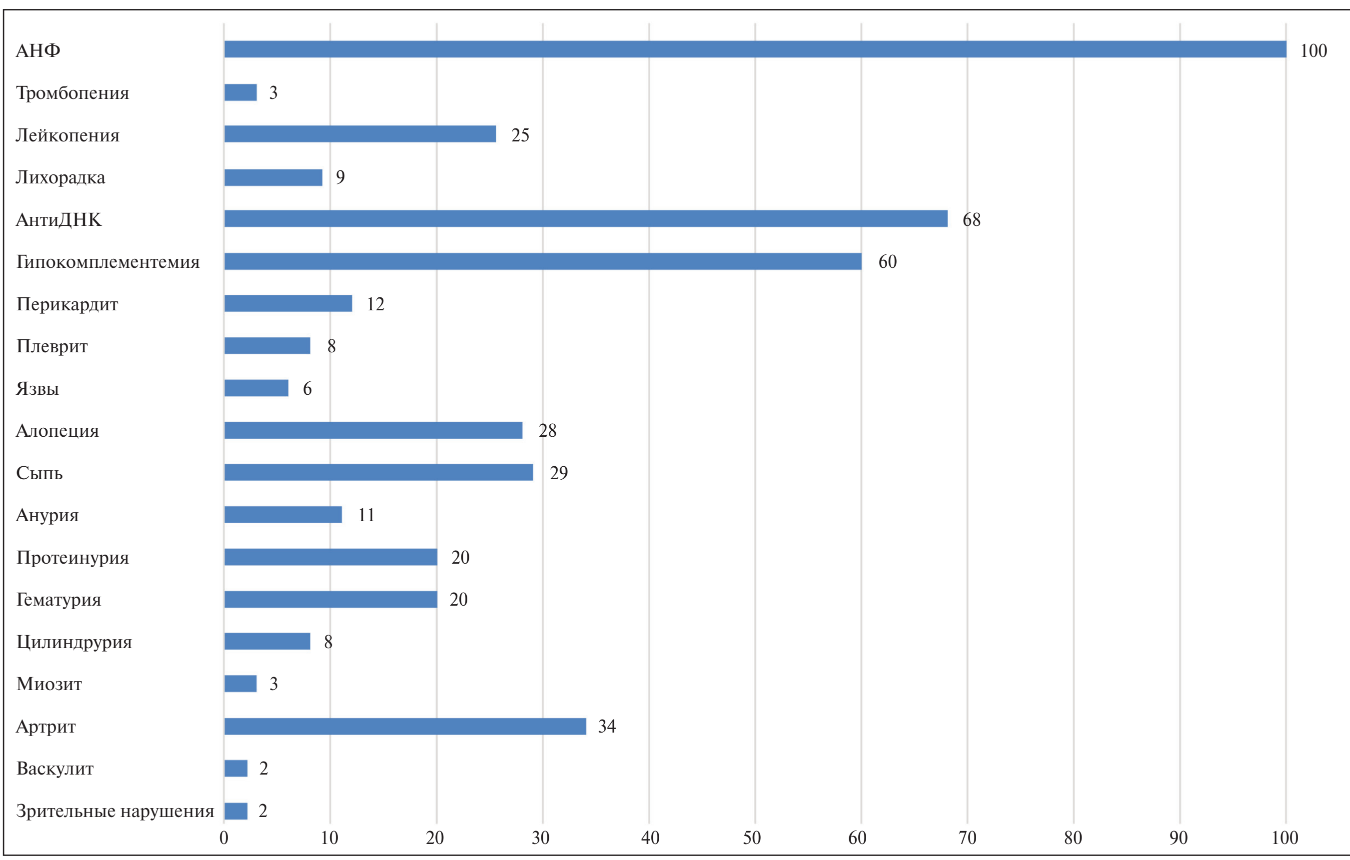


Рис. 1. *Частота клинических и иммунологических признаков СКВ, %*
Fig. 1. *Frequency of clinical and immunological signs of SLE, %*

циента вычислялись длительность терапии ГК и суммарная доза ГК, вводившихся в/в [14].

Статистический анализ осуществляли с помощью компьютерной программы Statistica 10.0 для Windows (StatSoft Inc., США). Проверка соответствия распределения показателей нормальному закону проводилась по величине коэффициентов асимметрии и эксцесса и критерия Колмогорова–Смирнова. При нормальном распределении определяли среднее (M) и стандартное отклонение (σ), при распределении, отличном от нормального, – медиану и интерквартильный интервал

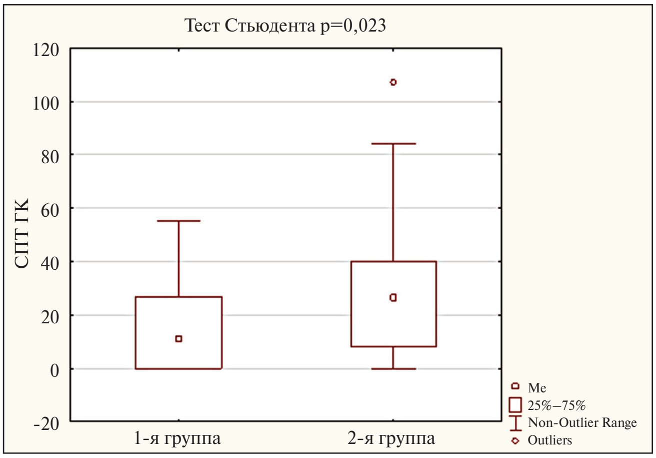


Рис. 2. *СПТ ГК у пациентов с разной длительностью СКВ*
Fig. 2. *GC Cumulative Worsening Score in patients with different duration of SLE*

Таблица 3. Частота признаков, входящих в домены ИТГ (n=65), n (%)
Table 3. Frequency of features included in the GTI domains (n=65), n (%)

Домен	Значение
Повышение ИМТ	15 (24)
Снижение толерантности к глюкозе	3 (5)
АГ	10 (15)
Изменение уровня липидов крови	15 (23)
Стероидная миопатия	3 (5)
Снижение МПК	6 (9)
Поражение кожи	20 (31)
Нейропсихические нарушения	6 (9)
Инфекционные осложнения	5 (8)

(Ме [25-й; 75-й перцентили]). Корреляцию оценивали посредством коэффициента Пирсона. Различия считали статистически значимыми при p<0,05

Результаты. Средний возраст больных составил 34,0±11,4 года, медиана длительности заболевания от появления первых признаков болезни до включения в исследование – 76 [2; 288] мес, SLEDAI-2K – 8,8 [0; 26]. Характеристика пациентов представлена в табл. 2.

Среди клинических проявлений преобладали изменения кожи (высыпания, алопеция). Острая кожная волчанка (волчаночная «бабочка», генерализованные макулопапулезные высыпания, фотосенсибилизация, генерализованные эритематозные высыпания) выявлена у 13 (20%) больных, хроническая кожная волчанка – у 2 (3%). У 4 (6%) пациентов имелись признаки как острой, так и хронической кожной волчанки. Артрит и артралгии встречались в 22 (34%) случаях, поражение почек – в 16 (25%). У 12 (19%) больных отмечался волчаночный нефрит, подтвержденный при патоморфологическом исследовании биоптата почечной ткани. Большинство пациентов имели иммунологические нарушения. Низкий уровень компонентов комплемента выявлен у 39 (60%) пациентов, антитела к ДНК (антиДНК) – у 44 (68%). Все больные были позитивны по антинуклеарному фактору (АНФ; рис. 1).

ГК получали все пациенты, в/в ГК вводились 42 (65%) больным, медиана длительности терапии ГК за период болезни составила 66,0 [0; 288] мес, максимальной дозы ГК за период болезни – 32,7 [0; 80] мг, суммарной дозы вводившихся в/в ГК за период болезни – 2942 [0; 17 812,5] мг. Аминохинолиновые препараты использовали 57 (88%) больных, мофетила микофенолат – 20 (31%), циклофосфамид – 21 (32%), азатиоприн – 12 (18%), метотрексат – 13 (20%), человеческий иммуноглобулин – 5 (8%). Получали ГИБП 19 (29%) пациентов, с том числе 16 (25%) – ритуксимаб, 3 (5%) – белимумаб. Медиана ИП SLICC [13] на момент включения в исследование равнялась 1,0 [0; 5]. ИП SLICC ≥1 зарегистрирован у 28 (43%) пациентов, ИП SLICC=0 – у 37 (57%).

На первом месте по частоте выявления стояли необратимые повреждения органов, связанные с приемом ГК: катаракта, переломы, аваскулярный некроз и сахарный диабет. Лидирующую позицию среди необратимых повреждений занимала катаракта, которая отмечалась у 15 (23%) пациентов. Также относительно часто у наших больных определялись такие необратимые повреждения, как легочная гипертензия (n=6, 9%), черепно-мозговая или периферическая невропатия (n=5, 8%), изменения сетчатки или зрительного нерва (n=5, 8%), тромбофлебит и асептический некроз (n=4, 6%). По 2 (3%) пациента имели снижение клубочковой фильтрации <50 мл/мин, легочный фиброз, деформирующий артрит, остеопоротические переломы, хроническую рубцовую алопецию, сахарный диабет, серьезные когнитивные нарушения, судорожный синдром, требующий лечения более 6 мес, стенокардию, длительный перикардит (не менее 6 мес), инсульт, инфаркт, протеинурию >3,5 г/сут, изъязвления кожи и потерю ткани (например, фаланги пальца).

Медиана ИТГ на момент включения в исследования составила 19 [0; 37]. ИТГ >0 определен у 47 (72%), ИТГ=0 – у 18 (28%) пациентов. У 3 из них доза ГК составляла ≤5 мг/сут в пересчете на преднизолон за весь период заболевания; у 5 длительность заболевания была ≤6 мес. Все больные имели подострое или хроническое течение СКВ, получали ГК в течение 1–4 мес в дозе ≤10 мг/сут в пересчете на преднизолон. В нашем исследовании ИТГ коррелировал с длительностью заболевания (r=0,33), максимальной дозой ГК, назначаемых перорально (r=0,31), длительностью лечения ГК (r=0,35), ИП SLICC (r=-0,43), p<0,05 во всех случаях.

Для определения зависимости СПТ ГК от длительности заболевания пациенты была разделены на две группы. В 1-й (n=31) группе она не превышала 3 лет, во 2-й (n=34) была более 3 лет. В группе с длительностью СКВ более 3 лет среднее значение СПТ ГК было статистически значимо выше (28,2), чем в группе с меньшей длительностью болезни (16; p<0,023; рис. 2).

Частота признаков, входящих в домены ИТГ, у наших больных представлена в табл. 3. Наиболее часто выявлялось поражение кожи (угревая сыпь, синяки, гирсутизм, атрофия/стрии), реже – повышение ИМТ, АГ (исключались пациенты с подтвержденным волчаночным нефритом), дислипидемия. Для оценки нейропсихических проявлений использовались госпитальная шкала оценки тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression scale, HADS), а также устный опрос пациентов. Нейропсихические проявления (когнитивные нарушения, снижение памяти и внимания, лабильность настроения) диагностированы у 6 (9%) пациентов, по 5 (8%) больных имели инфекционные осложнения и снижение МПК.

Обсуждение. Согласно концепции Treat-to-Target, «лечение СКВ должно быть направлено на достижение долгосрочной выживаемости, предупреждение необратимых органных повреждений, улучшение качества жизни, связанного со здоровьем, за счет контроля активности заболевания, минимизации проявлений сопутствующих заболеваний и лекарственной токсичности» [14]. Необходимость в надежном инструменте для оценки кумулятивных повреждений органов привела к созданию в 1996 г. ИП совместно группами SLICC и ACR (American College of Rheumatology) [13]. ИП содержит пункты, отражающие долгосрочное необратимое повреждение, которое появилось у пациента после установления диагноза СКВ. Выявленное повреждение должно наблюдаться не менее 6 мес, за исключением инфаркта и инсульта, которые фиксируются одномоментно [15]. Повреждения, входящие в ИП, должны быть зафиксированы после установления диагноза СКВ, однако доказательства их прямой связи с болезнью не требуется [16]. Поэтому ИП SLICC фиксирует необратимое изменение органа/ткани, но не доказывает причинно-следственную связь его развития с лекарственной токсичностью или активностью заболевания. Некоторые исследователи логически предполагали, что такая ассоциация существует без доказательной базы. В когортном исследовании D.D. Gladman и соавт. [15] появление повреждений у больных СКВ рассматривалось как «определенно зависимое от ГК» (катаракта, аваскулярный некроз), «вероятно зависимое» (сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет) или «независимое» (злокачественные опухоли, болезни легких). Через год после установления диагноза СКВ «определенно зависимые от ГК» повреждения были выявлены у 58% больных, в то время как при более длительном течении заболевания – уже у 80%. В этом исследовании было также установлено, что «стероид-независимые» повреждения достаточно часто встречаются на ранней стадии болезни и их появление можно объяснить высокой активностью СКВ и развитием аутоиммунного воспаления различных тканей с последующим повреждением органа.

Оценка и прогнозирование токсичности ГК ранее были затруднены из-за отсутствия единого стандартизированного показателя. Использовались различные параметры, такие как «длительность применения», «кумулятивная доза» или «среднесуточная доза» [17, 18]. Поэтому применение ИТГ – первого стандартизированного показателя токсичности ГК, предназначенного для количественной оценки как увеличения, так и уменьшения токсичности, – может способствовать созданию доказательной базы участия ГК в формировании необратимых повреждений органов [19]. Недавнее исследование P.J. McDowell и соавт. [20] включало пациентов (n=101) с тяжелой бронхиальной астмой, в течение 12 мес получавших внутрь преднизолон в дозе >10 мг/сут, среднее число обострений за год, требующих дополнительного назначения ГК, у них равнялось 5. У этих пациентов выявлена высокая частота нейропсихических нарушений (81,2 %), кожных изменений (79,2%), повышения ИМТ (69,3 %) и АГ (67,3 %); ИТГ составил в среднем 73,7. В нашей работе также отмечено значительное число случаев повышения ИМТ (24%), поражения кожи (31%) и АГ (15%), хотя эти нарушения встречались существенно реже и средний ИТГ по группе был гораздо ниже. В статье P.J. McDowell и соавт. [20] не указан средний возраст пациентов, поэтому мы можем предположить, что наши больные были моложе (36±11,5 года) и именно с этим связаны лучшие показатели ИТГ. Эти авторы проследили также корреляцию ИТГ с кумулятивными дозами преднизолона и возрастом пациентов. В настоящем исследовании тоже доказана связь ИТГ с длительностью приема ГК и максимальной дозой ГК за период болезни. Высокую корреляцию кумулятивных доз ГК и ИТГ (p=0,008; 95% доверительный интервал, ДИ, 1,31–8,05) продемонстрировали L. Floyd и соавт. [21] у 43 пациентов с АНЦА-ассоциированным васкулитом, получавших ГК, циклофосфамид и ритуксимаб. В недавно проведенном рандомизированном контролируемом исследовании, посвященном оценке эффективности авакопана в дозе 30 мг/сут по сравнению с преднизолоном у 300 пациентов с АНЦА-ассоциированным васкулитом, ИТГ использовали в качестве дополнительного показателя достижения эффекта. Через 26 нед терапии СПТ ГК составил 39,7 в группе авакопана и 56,6 в группе преднизолона с разницей между группами -16,8 (95% ДИ, от -25,6 до -8), что доказало более безопасный профиль исследуемого препарата [22]. К сожалению, мы не нашли значимых работ, касающихся изучения ИТГ у пациентов с СКВ, но считаем, что они обязательно появятся, поскольку исследование токсичности ГК при СКВ имеет не меньшее значение, чем при АНЦА-ассоциированом васкулите и тяжелых формах бронхиальной астмы.

Заключение. Таким образом, можно считать ИТГ перспективным инструментом для определения токсичности ГК как в реальной клинической практике, так и в рандомизированных клинических исследованиях. Наибольший интерес может представлять его оценка в динамике, которая будет представлена в нашей следующей публикации.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Насонов ЕЛ, Соловьев СК, Аршинов АВ. Системная красная волчанка: история и современность. Научно-практическая ревматология. 2022;60(4):397-412.
[Nasonov EL, Solov'ev SK, Arshinov AV. Systemic lupus erythematosus: history and modernity. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya.* 2022;60(4):397-412. (In Russ.)].

2. Harris E, Tiganescu A, Tubeuf S, Mackie SL. The Prediction and Monitoring of Toxicity Associated with Long-Term Systemic Glucocorticoid Therapy. *Curr Rheumatol Rep.* 2015 Jun;17(6):513. doi: 10.1007/s11926-015-0513-4.

3. Apostolopoulos D, Kandane-Rathnayake R, Raghunath S, at al. Independent association of glucocorticoids with damage accrual in SLE. *Lupus Sci Med.* 2016 Nov 22;3(1):000157. doi: 10.1136/lupus-2016-000157.

4. Zonana-Nacach A, Barr SG, Magder LS, et al. Damage in systemic lupus erythematosus and its association with corticosteroids. *Arthritis Rheum.* 2000 Aug;43(8):1801-8. doi: 10.1002/1529-0131(200008)43:8<1801: AID-ANR16>3.0.CO;2-O.

5. Bruce IN, O'Keeffe AG, Farewell V, et al. Factors associated with damage accrual in patients with systemic lupus erythematosus: results from the Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC) Inception Cohort. *Ann Rheum Dis.* 2015 Sep;74(9):1706-13. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-205171. Epub 2014 May 16.

6. Асеева ЕА, Соловьев СК, Клюквина НГ и др. Необратимые органные повреждения в когорте пациентов с системной красной волчанкой (РЕНЕССАНС). Научно-практическая ревматология. 2016;54(4):404-411.
[Aseeva EA, Solov'ev SK, Klyukvina NG, et al. Irreversible organ damage in a cohort of patients with systemic lupus erythematosus (RENAISSANCE). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2016;54(4):404-411. (In Russ.)].
7. Ruiz-Arruza I, Lozano J, Cabezas-Rodriguez I, et al. Restrictive Use of Oral Glucocorticoids in Systemic Lupus Erythematosus and Prevention of Damage Without Worsening Long-Term Disease Control: An Observational Study. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2018 Apr;70(4):582-591. doi: 10.1002/acr. 23322. Epub 2018 Mar 7.
8. Thamer M, Hernan MA, Zhang Y, et al. Prednisone, lupus activity, and permanent organ damage. *J Rheumatol*. 2009 Mar;36(3): 560-4. doi: 10.3899/jrheum.080828. Epub 2009 Feb 4.
9. Miloslavsky EM, Naden RP, Bijlsma JW, et al. Development of a Glucocorticoid Toxicity Index (GTI) using multicriteria decision analysis. *Ann Rheum Dis*. 2017 Mar;76(3): 543-6. doi: 10.1136/annrheumdis2016-210002
10. Никишина НЮ, Ермолаева ЕВ, Меснянкина АА и др. Объективная оценка повреждающего действия глюкокортикоидов (индекс токсичности) у пациентов с системной красной волчанкой. Современная ревматология. 2021;15(6):111-116.
[Nikishina NYu, Ermolaeva EV, Mesnyankina AA, et al. Objective assessment of the damaging effect of glucocorticoids (toxicity index) in patients with systemic lupus erythematosus. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2021;15(6): 111-116. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2021-6-111-116
11. McDowell PJ, Stone JH, Zhang Y, et al. Quantification of Glucocorticoid-Associated Morbidity in Severe Asthma Using the Glucocorticoid Toxicity Index. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021 Jan;9(1):365-372.e5. doi: 10.1016/j.jaip.2020.08.032. Epub 2020 Sep 1.
12. 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.
13. Touma Z, Gladman DD, Zandy M, et al. Identifying a Response for the Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity 2000 Glucocorticoid Index. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2021 Sep;73(9):1243-1249. doi: 10.1002/ acr.24261. Epub 2021 Jul 27.
14. Соловьев СК, Асеева ЕА, Попкова ТВ и др. Стратегия лечения системной красной волчанки «до достижения цели» (Treat-to-Target SLE). Рекомендации международной рабочей группы и комментарии российских экспертов. Научно-практическая ревматология. 2015;53(1):9-16.
[Solov'ev SK, Aseeva EA, Popkova TV, et al. The strategy of treatment of systemic lupus erythematosus Treat-to-Target SLE. Recommendations of the international working group and comments by Russian experts. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2015; 53(1):9-16. (In Russ.)].
15. Gladman DD, Goldsmith CH, Urowitz MB, et al. The Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology (SLICC/ACR)damage index for systemic lupus erythematosus inter-national comparison. *J Rheumatol*. 2000 Feb;27(2):373-6
16. Соловьева ЕС, Асеева ЕА, Лисицына ТА и др. Необратимые органные повреждения у больных СКВ. Индекс повреждения SLICC. Современная ревматология. 2016; 10(1):56-62.
[Solov'eva ES, Aseeva EA, Lisitsyna TA, et al. Irreversible organ damages in patients with systemic lupus erythematosus. SLICC damage index. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2016;10(1):56-62. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2016-1-56-62
17. Sutton EJ, Davidson JE, Bruce IN. The systemic lupus international collaborating clinics (SLICC) damage index: a systematic literature review. *Semin Arthritis Rheum*. 2013 Dec;43(3):352-61. doi: 10.1016/j.semarthrit. 2013.05.003. Epub 2013 Jun 17.
18. Ravelli A, Duarte-Salazar C, Buratti S, et al. Assessment of damage in juvenile-onset systemic lupus erythematosus: a multicenter cohort study. *Arthritis Rheum*. 2003 Aug 15; 49(4):501-7. doi: 10.1002/art.11205.
19. Stone JH, McDowell PJ, Jayne DRW, et al. The glucocorticoid toxicity index: Measuring change in glucocorticoid toxicity over time. Semin *Arthritis Rheum*. 2022 Aug;55:152010. doi: 10.1016/j.semarthrit.2022.152010. Epub 2022 Apr 15.
20. McDowell PJ, Stone JH, Heaney LG. The Role of Quantification of Glucocorticoid-associated Toxicity in Severe Asthma. *J Cell Immunol*. 2021;3(1):31-35. doi: 10.33696/immunology.3.074.
21. Floyd L, Morris A, Joshi M, Dhaygude A. Glucocorticoid Therapy in ANCA Vasculitis: Using the Glucocorticoid Toxicity Index as an Outcome Measure. *Kidney360*. 2021 Apr 20; 2(6):1002-1010. doi: 10.34067/KID.0000502021. eCollection 2021 Jun 24.
22. Jayne DRW, Merkel PA, Schall TJ, Bekker P; ADVOCATE study group. Avacopan for the treatment of ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med*. 2021 Feb 18;384(7): 599-609. doi: 10.1056/NEJMoa2023386.

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
08.08.2023/11.10.2023/15.10.2023

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья подготовлена в рамках научно-исследовательской работы FURS-2022-003.

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 research work FURS-2022-003.

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.

Ермолаева Е.В. https://orcid.org/0000-0002-5238-3644
Асеева Е.А. https://orcid.org/0000-0002-1663-7810
Никишина Н.Ю. https://orcid.org/0000-0002-4160-7218
Попкова Т.В. https://orcid.org/0000-0001-5793-4689
Лила А.М. https://orcid.org/0000-0002-6068-3080

Долгосрочная эффективность и безопасность нетакимаба у пациентов с активным анкилозирующим спондилитом: результаты трех лет применения в рамках международного многоцентрового рандомизированного двойного слепого клинического исследования III фазы BCD-085-5/ASTERA

Мазуров В.И.[1], Эрдес Ш.Ф.[2], Гайдукова И.З.[1,3], Дубинина Т.В.[2], Пристром А.М.[4], Кундер Е.В.[4], Сорока Н.Ф.[5], Кастанаян А.А.[6], Поварова Т.В.[7], Жугрова Е.С.[1,8], Плаксина Т.В.[9], Шестерня П.А.[10], Кропотина Т.В.[11], Антипова О.В.[12], Смолярчук Е.А.[13], Цюпа О.А.[14], Абдулганиева Д.И.[15], Лапшина С.А.[15], Кречикова Д.Г.[16], Гордеев И.Г.[17], Несмеянова О.Б.[18], Иливанова Е.П.[19], Стрелкова А.В.[20], Тыренко В.В.[21], Михайлова Е.А.[22], Еремеева А.В.[22]

[1]ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург; [2]ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва; [3]Санкт-Петербургское ГБУЗ «Клиническая ревматологическая больница № 25», Санкт-Петербург; [4]Учреждение здравоохранения «1-я городская клиническая больница», Минск; [5]УО «Белорусский государственный медицинский университет», Минск; [6]ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону; [7]ЧУЗ «Клиническая больница «РЖД-Медицина» города Саратов», Саратов; [8]Санкт-Петербургское ГБУЗ «Городская поликлиника №38», Санкт-Петербург; [9]ГБУЗ НО «Нижегородская областная клиническая больница им. Н.А. Семашко», Нижний Новгород; [10]ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, Красноярск; [11]БУЗ ОО «Областная клиническая больница», Омск; [12]ОГБУЗ «Иркутская городская клиническая больница №1», Иркутск; [13]ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва; [14]КГБУЗ «Городская больница № 4 им. Н.П. Гулла, города Барнаул», Барнаул; [15]ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань; [16]ЧУЗ «Клиническая больница «РЖД-Медицина» города Смоленск», Смоленск; [17]ГБУЗ «Городская клиническая больница №15 им. О.М. Филатова» Департамента здравоохранения города Москвы, Москва; [18]ГБУЗ «Челябинская областная клиническая больница», Челябинск; [19]ГБУЗ «Ленинградская областная клиническая больница», Санкт-Петербург; [20]ГБУЗ АО «Первая городская клиническая больница им. Е.Е. Волосевич», Архангельск; [21]ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России, Санкт-Петербург; [22]АО «БИОКАД», Санкт-Петербург

[1]Россия, 191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41; [2]Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; [3]Россия, 190068, Санкт-Петербург, ул. Большая Подьяческая, 30; [4]Республика Беларусь, 220013, Минск, проспект Независимости, 64; [5]Республика Беларусь, 220083, Минск, проспект Дзержинского, 83; [6]Россия, 344022, Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29; [7]Россия, 410004, Саратов, 1-й Станционный проезд, 7; [8]Россия, 191015, Санкт-Петербург, ул. Кавалергардская, 26А; [9]Россия, 603126, Нижний Новгород, ул. Родионова, 190; [10]Россия, 660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1; [11]Россия, 644111, Омск, ул. Березовая, 3; [12]Россия, 664046, Иркутск, ул. Байкальская, 118; [13]Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2; [14]Россия, 656050, Барнаул, ул. А. Юрина, 166А; [15]Россия, 420012, Казань, ул. Бутлерова, 49; [16]Россия, 214025, Смоленск, 1-й Краснофлотский пер., 15; [17]Россия, 111539, Москва, ул. Вешняковская, 23; [18]Россия, 454048, Челябинск, ул. Воровского, 70; [19]Россия, 194291, Санкт-Петербург, проспект Луначарского, 45–49; [20]Россия, 163001, Архангельск, ул. Суворова, 1; [21]Россия, 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6; [22]Россия 198515, Санкт-Петербург, поселок Стрельна, ул. Связи, 38, стр. 1

В статье приведены результаты трехлетнего применения нетакимаба (НТК) у пациентов с анкилозирующим спондилитом (АС) в исследовании III фазы BCD-085-5/ASTERA.
***Цель** исследования – оценить долгосрочную эффективность и безопасность НТК в течение 3 лет применения у пациентов с активным АС.*
***Материал и методы.** BCD-085-5/ASTERA двойное слепое многоцентровое рандомизированное клиническое исследование III фазы, в которое включали пациентов с активным АС (BASDAI ≥4) и болью в спине интенсивностью ≥4 по числовой рейтинговой шкале при неэффективности или непереносимости нестероидных противовоспалительных препаратов или генно-инженерных биологических препаратов. Всего 228 пациентов были рандомизированы в соотношении 1:1 в группу НТК или в группу плацебо/НТК. Начиная с недели 16 пациенты, не достигшие ASAS20 (20% улучшения согласно критериям ASAS), получали НТК 120 мг 1 раз в 2 нед в открытом режиме. Пациенты, достигшие ответа ASAS20 по результатам оценки эффективности на неделе 52 в группе НТК и на неделе 68 в группе плацебо/НТК, продолжали получать НТК (120 мг 1 раз в 2 нед) до недели 156 в группе НТК и недели 172 в группе плацебо/НТК.*
***Результаты и обсуждение.** На протяжении 3 лет применения НТК отмечалось стойкое снижение активности АС (по показателям ASDAS-СРБ, BASDAI) с сохранением ответа (ASAS20/40, ASAS5/6) у большинства пациентов.*
Подавляющее большинство зарегистрированных нежелательных явлений были легкой и средней степени тяжести. Нежелательные реакции наблюдались у 36,7% пациентов и были представлены главным образом отклонениями лабораторных показателей, нарушениями со стороны системы крови и лимфатической системы, инфекционными осложнениями.
***Заключение.** Клинический эффект НТК сохранялся на протяжении 3 лет терапии без значимой потери ответа у большинства пациентов с АС. НТК хорошо переносился, профиль безопасности оставался благоприятным.*

***Ключевые слова:** нетакимаб; интерлейкин 17А; моноклональное антитело; анкилозирующий спондилит.*
Контакты:** Татьяна Васильевна Дубинина; **tatiana-dubinina@mail.ru
***Для ссылки:** Мазуров ВИ, Эрдес ШФ, Гайдукова ИЗ, Дубинина ТВ, Пристром АМ, Кундер ЕВ, Сорока НФ, Кастанаян АА, Поварова ТВ, Жугрова ЕС, Плаксина ТВ, Шестерня ПА, Кропотина ТВ, Антипова ОВ, Смолярчук ЕА, Цюпа ОА, Абдулганиева ДИ, Лапшина СА, Кречикова ДГ, Гордеев ИГ, Несмеянова ОБ, Иливанова ЕП, Стрелкова АВ, Тыренко ВВ, Михайлова ЕА, Еремеева АВ. Долгосрочная эффективность и безопасность нетакимаба у пациентов с активным анкилозирующим спондилитом: результаты трех лет применения в рамках международного многоцентрового рандомизированного двойного слепого клинического исследования III фазы BCD-085-5/ASTERA. Современная ревматология. 2024;18(1):35–46. **DOI:** 10.14412/1996-7012-2024-1-35-46*

Long-term efficacy and safety of netakimab in patients with active ankylosing spondylitis: results of three years of use in the international multicentre, randomized, double-blind, phase III clinical trial BCD-085-5/ASTERA

Mazurov V.I.[1], Erdes Sh.F.[2], Gaydukova I.Z.[1,3], Dubinina T.V.[2], Pristrom A.M.[4], Kunder E.V.[4], Soroka N.F.[5], Kastanayan A.A.[6], Povarova T.V.[7], Zhugrova E.S.[1,8], Plaksina T.V.[9], Shesternya P.A.[10], Kropotina T.V.[11], Antipova O.V.[12], Smolyarchuk E.A.[13], Tsyupa O.A.[14], Abdulganieva D.I.[15], Lapshina S.A.[15], Krechikova D.G.[16], Gordeev I.G.[17], Nesmeyanova O.B.[18], Ilivanova E.P.[19], Strelkova A.V.[20], Tyrenko V.V.[21], Mikhailova E.A.[22], Eremeeva A.V.[22]

[1]I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg; [2]V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow; [3]Clinical Rheumatology Hospital No.25, Saint Petersburg; [4]First City Clinical Hospital, Minsk; [5]Belarusian State Medical University, Minsk; [6]Rostov State Medical University, Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don; [7]"RZD-Meditsina" Clinical Hospital of the City of Saratov, Saratov; [8]City Polyclinic No.38, Saint Petersburg; [9]N.A. Semashko Nizhny Novgorod Regional Clinical Hospital, Nizhny Novgorod; [10]Professor V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Ministry of Health of Russia, Krasnoyarsk; [11]Regional Clinical Hospital, Omsk; [12]Irkutsk City Clinical Hospital No.1, Irkutsk; [13]I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University), Moscow; [14]City Hospital No.4 of the City of Barnaul, Barnaul; [15]Kazan State Medical University, Ministry of Health of Russia, Kazan; [16]"RZD-Meditsina" Clinical Hospital of the City of Smolensk, Smolensk; [17]O.M. Filatov City Clinical Hospital No.15, Moscow Healthcare Department, Moscow; [18]Chelyabinsk Regional Clinical Hospital, Chelyabinsk; [19]Leningrad Regional Clinical Hospital, Saint Petersburg; [20]E.E. Volosevich First City Clinical Hospital, Arkhangelsk; [21]Military medical academy named after S.M. Kirov, Saint Petersburg; [22]JSC BIOCAD, Saint Petersburg

[1]41, Kirochnaya Street, Saint Petersburg 191015, Russia; [2]34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia; [3]30, Bolshaya Pod'yacheskaya Street, Saint Petersburg 190068, Russia; [4]64, Independence Prospect, Minsk 220013, Republic of Belarus; [5]83, Dzerzhinsky Street, Minsk 220083, Republic of Belarus; [6]29, Nakhichevansky Lane, Rostov-on-Don 344022, Russia; [7]7, First Stantsionnnyi Passage, Saratov 410004, Russia; [8]26A, Kavalergardskaya Street, Saint Petersburg 191015, Russia; [9]190, Rodionov Street, Nizhny Novgorod 603126, Russia; [10]1, Partisan Zheleznyak Street, Krasnoyarsk 660022, Russia; [11]3, Berezovaya Street, Omsk 644111, Russia; [12]118, Baikalskaya Street, Irkutsk 664046, Russia; [13]8, Trubetskaya Street, Moscow 119991, Russia; [14]166A, A. Yurin Street, Barnaul 656050, Russia; [15]49, Butlerov Street, Kazan 420012, Russia; [16]15, First Krasnoflotsky Lane, Smolensk 214025, Russia; [17]23, Veshnyakovskaya Street, Moscow 111539, Russia; [18]70, Vorovsky Street, Chelyabinsk 454048, Russia; [19]45–49, Lunacharsky Prospect, Saint Petersburg 194291, Russia; [20]1, Suvorov Street, Arkhangelsk 163001, Russia; [21]6, Akademika Lebedeva Street, Saint Petersburg 194044, Russia; [22]38, Svyazi Street, Build. 1, Strelna, Saint Petersburg 198515, Russia

The article presents the results of the three-year use of netakimab (NTK) in patients with ankylosing spondylitis (AS) as part of the phase III BCD-085-5/ASTERA study.

Objective: *to evaluate the long-term efficacy and safety of NTK over a three-year period in patients with active AS.*

Material and methods. BCD-085-5/ASTERA – double-blind, multicenter, randomized phase III clinical trial that enrolled patients with active AS (BASDAI ≥4) and a back pain intensity ≥4 on a numeric rating scale with inefficacy or intolerance of non-steroidal anti-inflammatory drugs or biologic drugs. A total of 228 patients were randomized in a 1:1 ratio and assigned to either the NTK group or the placebo/NTK group. Starting at week 16, patients who did not achieve ASAS20 (20% improvement according to ASAS criteria) received NTK 120 mg once every 2 weeks in an open-label regimen. Patients who achieved ASAS20 response at week 52 in the NTK group and week 68 in the placebo/NTK group continued to receive NTK (120 mg every 2 weeks) until week 156 in the NTK group and until week 172 in the placebo/NTK group.

Results and discussion. *Over the course of three years of NTK use, most patients experienced a sustained decline in AS activity (according to ASDAS-CRP, BASDAI) with sustained response (ASAS20/40, ASAS5/6) to therapy.*

Most adverse events reported were mild to moderate. 36.7% of patients had adverse events, which were mainly laboratory abnormalities, blood and lymphatic system abnormalities and infectious complications.

Conclusion. *The clinical effect of NTK was maintained in most patients with AS over a three-year period, with no significant loss of response. NTK was well tolerated and the safety profile remained favorable.*

Keywords: *netakimab; interleukin-17A; monoclonal antibody; ankylosing spondylitis.*

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

For reference: *Mazurov VI, Erdes ShF, Gaydukova IZ, Dubinina TV, Pristrom AM, Kunder EV, Soroka NF, Kastanayan AA, Povarova TV, Zhugrova ES, Plaksina TV, Shesternya PA, Kropotina TV, Antipova OV, Smolyarchuk EA, Tsyupa OA, Abdulganieva DI, Lapshina SA, Krechikova DG, Gordeev IG, Nesmeyanova OB, Ilivanova EP, Strelkova AV, Tyrenko VV, Mikhailova EA, Eremeeva AV. Long-term efficacy and safety of netakimab in patients with active ankylosing spondylitis: results of three years of use in the international multicentre, randomized, double-blind, phase III clinical trial BCD-085-5/ASTERA. Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal. 2024;18(1): 35–46.* ***DOI:*** *10.14412/1996-7012-2024-1-35-46*

Анкилозирующий спондилит (АС) – хроническое воспалительное неуклонно прогрессирующее заболевание, характеризующееся поражением позвоночника и крестцово-подвздошных суставов, частым вовлечением в патологический процесс энтезисов и периферических суставов [1]. В большинстве случаев АС дебютирует у людей молодого трудоспособного возраста и при отсутствии адекватного лечения приводит к ухудшению качества жизни и инвалидизации [2, 3].

Медикаментозное лечение АС включает применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), синтетических базисных противовоспалительных препаратов, генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), в том числе ингибиторов ФНОα (иФНОα) и ингибиторов интерлейкина 17 (иИЛ17), а также пероральных ингибиторов Янус-киназ [4–6]. При выборе конкретного метода терапии у пациентов с АС учитываются индивидуальные особенности заболевания, предыдущий опыт лечения, потенциальные плюсы и минусы каждой группы препаратов, наличие сопутствующих заболеваний и др.

Препаратами первой линии терапии АС по-прежнему остаются НПВП [6]. У пациентов с недостаточным ответом на НПВП или противопоказаниями к их назначению рекомендовано применение ГИБП, таких как иФНОα или иИЛ17 [6]. Препараты группы иФНОα (адалимумаб, инфликсимаб и др.) продемонстрировали достаточно высокую эффективность в лечении АС [7–9], однако их использование ограничено в связи с потерей эффективности с течением времени, быстрым возникновением рецидива после прекращения терапии [10–12], а также развитием непереносимости у ряда пациентов [13].

Понимание ключевой роли интерлейкина 17 (ИЛ17) в развитии воспаления и патогенеза АС привело к разработке класса биологических препаратов, механизмом действия которых является блокада ИЛ17. На сегодняшний день зарегистрировано несколько иИЛ17, разрешенных к применению у пациентов с АС: секукинумаб, иксекизумаб, бимекизумаб. Результаты крупных рандомизированных клинических исследований иИЛ17 у пациентов с АС доказывают их высокую эффективность, благоприятный профиль безопасности и низкую иммуногенность [14–17], что обусловливает значительную потребность в их применении в клинической практике.

Нетакимаб (НТК) – оригинальное гуманизированное моноклональное антитело к ИЛ17А, разработанное компанией АО «БИОКАД» и разрешенное для применения у пациентов с АС. Ранее в исследовании BCD-085-5/ASTERA было установлено превосходство НТК в дозе 120 мг над плацебо по первичной конечной точке – доля пациентов, достигших ASAS40 (Assessment of SpondyloArthritis International Society) на неделе 16, а также выраженное снижение активности АС по индексам ASDAS-СРБ (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score по уровню СРБ) и BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) на протяжении 1-го года лечения [18, 19] и значительное улучшение качества жизни (КЖ), которое сохранялось в течение 3 лет терапии [20]. Также опубликованы данные наблюдательного пострегистрационного исследования, посвященного оценке использования НТК в условиях реальной клинической практики [21].

Цель настоящей статьи – представить результаты изучения долгосрочной эффективности и безопасности применения НТК на протяжении 3 лет.

Пациенты и методы. BCD-085-5/ASTERA – международное многоцентровое рандомизированное плацебо-контролируемое клиническое исследование III фазы у пациентов с активным АС (ClinicalTrials.gov NCT03447704). Исследование проводилось в 19 центрах на территории Российской Федерации и 2 центрах в Республике Беларусь. Исследование соответствует стандартам надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципам Хельсинской декларации в редакции 2013 г. Перед включением все пациенты подписывали форму информированного согласия (ИС).

Критерии отбора. В исследование включали пациентов в возрасте 18–65 лет с АС, согласно модифицированным критериям Нью-Йоркской классификации (1984), с активной формой заболевания (BASDAI ≥4) и болью в спине ≥4,0 по числовой рейтинговой шкале (ЧРШ) при условии неэффективности или непереносимости НПВП или ГИБП. Более подробно критерии включения были представлены ранее [18, 19].

Дизайн исследования. Пациенты были рандомизированы в соотношении 1:1 в группу НТК 120 мг (n=114) или в группу плацебо/НТК (n=114). Стратификация проводилась по значению индекса BASDAI (4,0–6,0/≥7,0), предшествующей терапии иФНОα (получавшие/не получавшие) и наличию энтезита по индексу MASES (Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score) – 0/≥1,0. Введение плацебо/НТК осуществляли на неделях 0, 1, 2 и далее 1 раз в 2 нед вплоть до недели 14 включительно. Начиная с недели 16 все пациенты группы плацебо/НТК, не достигшие ответа ASAS20, переводились на терапию НТК в дозе 120 мг, пациенты группы плацебо/НТК, достигшие ASAS20 на неделе 16, исключались из исследования.

Через год применения НТК (т. е. на неделе 52 в группе НТК и на неделе 68 в группе плацебо/НТК) оценивалось достижение ASAS20. Пациентов, достигших ответа ASAS20, включали в продленный этап исследования, и они продолжали получать НТК 120 мг 1 раз в 2 нед до недели 156 в группе НТК и до недели 172 в группе плацебо/НТК с последующим 4-недельным периодом наблюдения. Таким образом, общая длительность применения НТК в каждой группе составила 3 года (рис. 1).

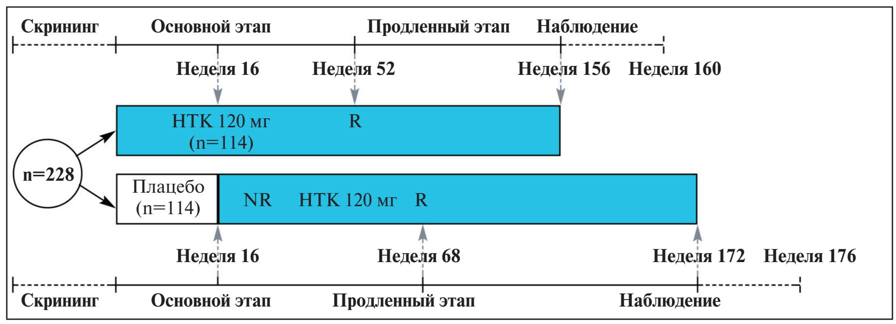


Рис. 1. *Дизайн исследования. NR пациенты, не достигшие ASAS20; R – пациенты, достигшие ASAS20*
Fig. 1. *Study design. NR – patients who did not achieve ASAS20; R – patients who achieved ASAS20*

Параметры оценки. Оценивались эффективность, безопасность и иммуногенность НТК.

Параметры эффективности. Оценивались следующие параметры эффективности:

• ответ ASAS40 – улучшение ≥40% и ≥2 пункта по шкале 0–10 как минимум в 3 доменах из 4 без ухудшения в оставшемся домене [22];

• ответ ASAS20 – улучшение ≥20% и ≥1 пункт по шкале 0–10 как минимум в 3 доменах из 4 без ухудшения ≥20% и ≥1 пункт в оставшемся домене [23];

• ответ ASAS5/6 – улучшение ≥20% как минимум в 5 доменах из 6 [22];

• частичная ремиссия ASAS – оценка <2 пунктов по шкале 0–10 в каждом из 4 доменов [24];

• ASDAS-СРБ [23];

• ASDAS-MI (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score Major Improvement – значительное улучшение) – снижение ASDAS ≥2,0 по сравнению с исходным уровнем [25];

• ASDAS-CII (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score Clinically Important Improvement – клинически значимое улучшение) – снижение ASDAS ≥1,1 по сравнению с исходным уровнем [25];

• BASDAI [26];

• BASFI (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index) [27];

• BASMI (Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index) [28];

• MASES [29];

• оценка боли в спине с использованием ЧРШ, где 10 – максимальная выраженность боли;

• экскурсия грудной клетки;

• число болезненных (ЧБС) и число припухших (ЧПС) суставов (44/44);

• концентрация СРБ (в мг/л).

Параметры безопасности. Анализ профиля безопасности включал оценку доли пациентов с развитием нежелательных явлений (НЯ), в том числе серьезных нежелательных явлений (СНЯ), тяжелых НЯ, досрочного прекращения участия в исследовании в связи с развитием НЯ/СНЯ. Регистрация НЯ осуществлялась в соответствии с NCI CTCAE v.4.03 (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events). Согласно ICH (International Conference on Harmonisation) E2A, НЯ определяли как любое неблагоприятное с медицинской точки зрения событие, выявленное у пациента после применения исследуемой терапии, которое может и не иметь причинно-следственной связи с ее использованием. Под нежелательными реакциями (НР) понимали все НЯ, связанные с применением исследуемой терапии.

Иммуногенность. Иммуногенность изучалась путем анализа образцов сыворотки крови пациентов на наличие связывающих антител (САТ) или нейтрализующих антител (НАТ) к препарату. Уровень САТ определяли по методу твердофазного иммуноферментного анализа (ELISA). Выявление НАТ проводили с использованием валидированного клеточного метода на культуре клеток WEHI-13VAR.

Статистический анализ. Анализ эффективности выполнялся в популяции ITT (intent-to-treat population), включавшей всех рандомизированных пациентов (по 114 в каждой группе, n=228). В анализ безопасности вошли все рандомизированные пациенты, получившие хотя бы одно введение исследуемого препарата (по 113 пациентов в каждой группе, n=226). В анализ иммуногенности включали данные пациентов, получивших хотя бы одно введение НТК, у которых был в наличии образец сыворотки, взятый перед первым введением препарата, и как минимум один из последующих образцов (112 пациентов в группе НТК и 103 пациента в группе плацебо/НТК, n=215). Так как дизайн исследования подразумевал переход на неделе 16 пациентов группы плацебо на НТК, для группы плацебо длительность применения НТК отсчитывали от начала лечения НТК. В связи с этим результаты исследования для обеих групп представлены по неделям лечения НТК.

Из-за разной длительности применения НТК в рамках анализируемого периода после недели 16 прямого сравнения между группами не проводилось. Результаты предшествующих этапов исследования BCD-085-5/ASTERA (недели 0–52), включая расчет размера выборки и описание статистической гипотезы, были опубликованы ранее [18, 19].

Статистическая обработка данных проводилась с использованием языка программирования R и программного пакета для статистического анализа SAS 9.4 (SAS Institute Inc.). Для описания количественных переменных использованы следующие характеристики: количество непропущенных значений, среднее значение, стандартное отклонение, коэффициент вариации, медиана и квартили, минимальное и максимальное значения. Для описания категориальных переменных применялись абсолютные и относительные частоты.

Результаты

Исходные характеристики

228 пациентов были рандомизированы в соотношении 1:1 в группу НТК (n=114) или плацебо/НТК (n=114), из них 226 получили хотя бы одно введение НТК или плацебо. 223 пациента завершили заслепленный плацебо-контролируемый период.

Три года терапии завершили 78,5% (179/228) пациентов в обеих группах: 84,2% (96/114) в группе НТК, 72,8% (83/114) в группе плацебо/НТК. Все исследование, включая период наблюдения, завершили 77,6% (177/228) пациентов: 82,5% (94/114) в группе НТК и 72,8% (83/114) в группе плацебо/ НТК. Основными причинами выбывания являлись: отзыв ИС – 12,3% (28/228), НЯ – 5,3% (12/228), условия протокола[1] – 1,8% (4/228), беременность – 0,9% (2/228), отсутствие ответа на терапию – 0,9% (2/228), другие причины – 1,3% (3/228).

Пациенты обеих групп были сопоставимы по демографическим показателям и исходным характеристикам заболевания, включая предшествующую терапию [18].

Оценка эффективности

Результаты оценки первичной и вторичных точек эффективности на неделе 16 и неделе 52 были представлены ранее [18, 19].

Оценка активности заболевания на протяжении 3 лет терапии. Исходные значения ASDAS-СРБ – 3,9 балла в группе НТК и 4,0 балла в группе плацебо/НТК. Динамика индекса ASDAS-СРБ на неделях 52 и 104 составила -2,4 балла в обеих группах, на неделе 156 – -2,4 балла в группе НТК и -2,5 балла в группе плацебо/НТК.

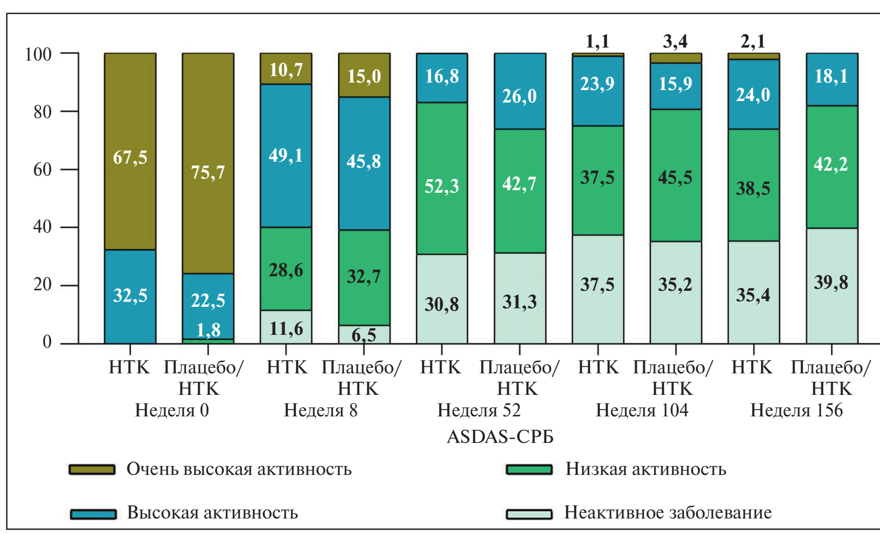


Рис. 2. *Доля пациентов в зависимости от активности заболевания, %. Здесь и на рис. 3, 4: указаны недели фактического применения НТК без учета периода использования плацебо в группе плацебо/НТК*

Fig. 2. *Proportion of patients depending on disease activity, %. Here and in Fig. 3, 4: weeks of actual NTK use are indicated, excluding the period of placebo use in the placebo/NTK group*

[1]Пациенты, достигшие ASAS20 на неделе 16 и не достигшие ASAS20 на неделе 52, выбывали согласно протоколу.

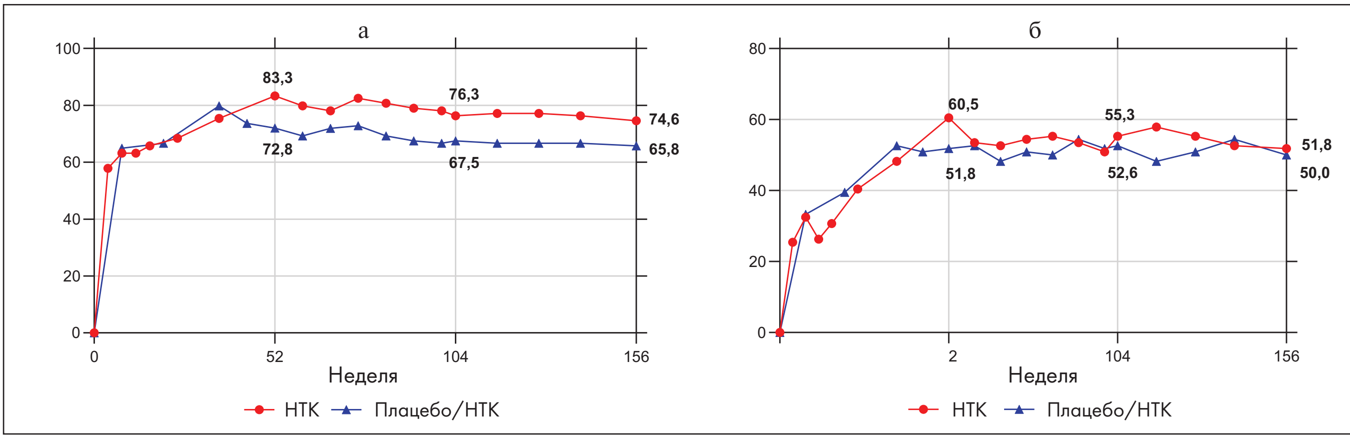


Рис. 3. *Доля пациентов с клинически значимым улучшением (ASDAS-CII, а) и значительным улучшением (ASDAS-MI, б) на фоне применения НТК в группах терапии, %*

Fig. 3. *Proportion of patients with clinically significant improvement (ASDAS-CII, a) and significant improvement (ASDAS-MI, b) when using NTK in the treatment groups, %*

В течение 3 лет терапии НТК отмечалось значительное снижение доли пациентов с высокой (2,1≤ASDAS-СРБ<3,5) и очень высокой активностью заболевания (ASDAS-СРБ ≥3,5) при увеличении доли пациентов с неактивным заболеванием (ASDAS-СРБ <1,3) и его низкой активностью (1,3≤ASDAS-СРБ<2,1; рис. 2).

До начала терапии большинство пациентов имели очень высокую и высокую активность заболевания: 67,5% (77/114) и 32,5% (37/114) в группе НТК и 75,7% (84/114) и 22,5% (25/114) в группе плацебо/НТК соответственно. К неделе 156 только 2,1% пациентов имели очень высокую активность АС. В 1-й год лечения доля пациентов с неактивным заболеванием увеличилась с 0 до 30,8% (33/114) в группе НТК и до 31,3% (30/114) в группе плацебо/НТК с дальнейшим повышением до 35,4% (36/114) и 39,8% (33/114) к неделе 156 в группе НТК и плацебо/НТК соответственно.

В первые 52 нед терапии доля пациентов с низкой активностью увеличилась с 0 до 52,3% (56/114) в группе НТК и с 1,8% (2/114) до 42,7% (41/114) в группе плацебо/НТК и к неделе 156 составила 38,5% (37/114) и 42,2% (35/114) в группах НТК и плацебо/НТК соответственно (см. рис. 2).

Через год лечения НТК 78,1% (178/228) пациентов в общей популяции достигли клинически значимого улучшения ASDAS-CII (Δ ≥1,1): 83,3% (95/114) и 72,8% (83/114) в группе НТК и плацебо/НТК соответственно. На неделях 104 и 156 у 71,9% (164/228) и 70,2% (160/228) пациентов в общей популяции имелся ответ ASDAS-CII: у 76,3% (87/114) и 74,6% (85/114) в группе НТК и у 67,5% (77/114) и 65,8% (75/114) в группе плацебо/НТК соответственно (рис. 3, *а*, табл. 1). Более половины пациентов в общей популяции (56,1%, 128/228) достигли значительного улучшения ASDAS-MI (Δ ≥2,0) к неделе 52: 60,5% (69/114) в группе НТК и 51,8% (59/114) в группе плацебо/НТК. На неделях 104 и 156 у 53,9% (123/228) и 50,9% (116/228) пациентов в общей популяции зафиксирован ответ ASDAS-MI: у 55,3% (63/114) и 51,8% (59/114) в группе НТК и у 52,6% (60/114) и 50% (57/114) в группе плацебо/НТК соответственно (рис. 3, *б*, см. табл. 1).

Исходные значения индекса BASDAI составляли 6,1 и 6,3 балла в группе НТК и плацебо/НТК соответственно. При оценке динамики BASDAI в течение 1-го года терапии отмечено его стабильное снижение относительно исходных значений (-4,2 балла на неделе 52) [19] с сохранением достигнутого улучшения на протяжении 3 лет лечения: -4,2/-4,4 балла в общей популяции пациентов на неделях 104 и 156 соответственно (рис. 4, см. табл. 1).

На фоне терапии НТК отмечалось улучшение функционального статуса пациентов: через год применения НТК среднее изменение индекса BASFI в общей популяции пациентов составило -2,9 балла, через 3 года – -3,1 балла. Положительная динамика в виде улучшения на 1-м году и сохранения достигнутого ответа на протяжении 3 лет лечения наблюдалась и при оценке BASMI, MASES, экскурсии грудной клетки (см. табл. 1).

При оценке общей интенсивности боли в спине и ночной боли, уровня СРБ максимальное снижение наблюдалось в первые 16 нед [18] и сохранялось при последующем наблюдении до 3 лет. При анализе изменения ЧБС и ЧПС отмечалось уменьшение показателей относительно таковых при скрининге с сохранением достигнутых значений на протяжении всего периода продленной терапии в общей популяции пациентов и в каждой группе (см. табл. 1).

На фоне лечения НТК произошло значимое улучшение КЖ (по данным оценки физического и психологического компонентов опросника SF-36), которое сохранялось на протяжении 3 лет терапии [20].

ASAS20/40, ASAS5/6, частичная ремиссия ASAS в продленном периоде. Результаты достижения ответа по критериям ASAS на протяжении 1-го года лечения были описаны ранее [19]. К неделе 104 доля пациентов, достигших ASAS20, составила 78,1% (89/114) в группе НТК и 71,1% (81/114) в группе плацебо/НТК. На неделе 156 доля пациентов, достигших ASAS20, оставалась сопоставимой: 74,6% (85/114) и 64,9% (74/114) в сравниваемых группах.

К окончанию 2-го года лечения доля пациентов, достигших ASAS40, составила 68,4% (78/114) и 62,3% (71/114) в группе НТК и плацебо/НТК соответственно. К неделе 156 доля пациентов оставалась высокой в обеих группах (см. табл. 1).

Доля пациентов с ответом ASAS5/6 к неделе 104 составила 67,5% (77/114) в группе НТК и 58,8% (67/114) в группе плацебо/НТК, а к неделе 156 – 64,0% (73/114) и 55,3% (63/114) соответственно.

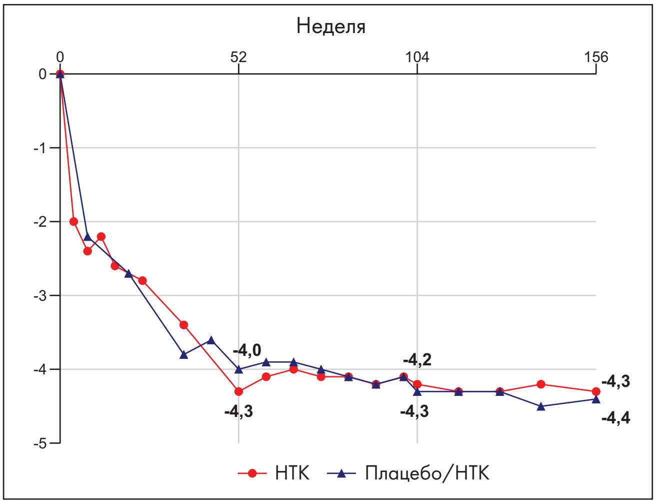


Рис. 4. *Динамика BASDAI относительно исходного уровня в группах терапии, баллы*
Fig. 4. *Dynamics of BASDAI relative to baseline in the treatment groups, points*

Доля пациентов, достигших частичной ремиссии ASAS на неделях 104 и 156, составила 40,4% (46/114) и 42,1% (48/114) в группе НТК, 28,1% (32/114) и 34,2% (39/114) в группе плацебо/НТК соответственно.

Оценка безопасности

За 3 года терапии НТК НЯ были зарегистрированы у 77,9% (176/226) пациентов, НР – у 36,7% (83/226). О СНЯ (как связанных, так и не связанных с исследуемым препаратом) сообщалось у 7,1% (16/226) пациентов. У 22,1% (50/226) пациентов зарегистрированы НЯ 3-й и 4-й степени тяжести. Выбыли из исследования по причине НЯ/СНЯ 5,3% (12/226) участников. Местные реакции на введение препарата наблюдались у 1,8% (2/113) пациентов из группы НТК и у 0,9% (1/113) из группы плацебо/НТК. Общие сведения о НЯ, зарегистрированных в ходе исследования, представлены в табл. 2.

Наиболее частыми НЯ (у >5% пациентов) были отклонения лабораторных и инструментальных данных: положительный результат исследования на комплекс *Mycobacterium tuberculosis*[2], повышение уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), холестерина в крови, увеличение массы тела, нарушения со стороны крови и лимфатической системы (нейтропения, лейкопения), инфекции и инвазии (вирусная инфекция дыхательных путей), расстройства метаболизма и питания (гипергликемия). Отклонения со стороны других органов и систем регистрировались менее чем у 5% пациентов (см. табл. 2). Большинство НЯ имели 1-ю или 2-ю степень тяжести по CTCAE v.4.03.

Среди НР в основном встречались отклонения лабораторных и инструментальных показателей, нарушения со стороны крови и лимфатической системы, инфекции и инвазии, нарушения метаболизма и питания. Наиболее частые НР: нейтропения 8,8% (20/226), положительный результат

[2]В настоящем исследовании для диагностики туберкулеза использовались квантифероновый тест/T-spot/Диаскинтест. Формулировка приведена в соответствии с кодировкой термина согласно словарю MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities).

Таблица 1. Показатели эффективности терапии
Table 1. Indicators of treatment efficacy

Показатель	Неделя 52			Неделя 104			Неделя 156		
	НТК	плацебо/НТК	всего	НТК	плацебо/НТК	всего	НТК	плацебо/НТК	всего
Изменение относительно исходных значений, M±SD:									
ASDAS-СРБ	-2,4±0,9	-2,4±1,0	-2,4±1,0	-2,4±1,0	-2,4±1,1	-2,4±1,0	-2,4±1,1	-2,5±1,0	-2,4±1,0
BASDAI	-4,3±1,6	-4,0±1,8	-4,2±1,7	-4,2±1,8	-4,3±1,8	-4,2±1,1	-4,3±1,9	-4,4±1,8	-4,4±1,8
BASFI	-2,8±2,0	-3,0±2,3	-2,9±2,1	-2,8±2,2	-3,0±2,4	-2,9±2,3	-2,9±2,2	-3,3±2,5	-3,1±2,4
BASMI	-0,9±0,9	-0,6±0,9	-0,7±0,9	-1,0±1,0	-0,8±1,0	-0,9±1,0	-1,0±1,0	-0,9±1,1	-1,0±1,0
MASES	-2,7±2,8	-2,7±2,9	-2,7±2,9	-2,7±2,8	-3,0±2,7	-2,9±2,8	-2,8±2,8	-3,0±2,6	-2,9±2,7
экскурсия грудной клетки, см	0,8±1,5	0,3±1,7	0,5±1,6	0,8±1,6	0,5±2,0	0,7±1,8	0,8±1,6	0,7±1,9	0,7±1,8
ночная боль в спине, баллы	-5,0±2,3	-5,0±2,1	-5,0±2,2	-5,0±2,5	-5,2±2,2	-5,1±2,4	-5,1±2,3	-5,6±2,2	-5,3±2,3
общая интенсивность боли в спине	-4,8±1,9	-4,6±1,9	-4,7±1,9	-4,7±2,1	-4,8±2,2	-4,8±2,1	-4,7±2,3	-5,2±2,0	-4,9±2,2
ЧБС (44/44)	-2,7±3,6	-4,4±6,0	-3,5±5,0	-2,7±4,0	-4,2±6,2	-3,4±5,2	-2,9±3,9	-4,5±5,8	-3,6±4,9
ЧПС (44/44)	-1,0±2,0	-1,5±2,8	-1,3±2,4	1,0±2,4	1,4±2,4	-1,2±2,4	-1,0±2,1	1,6±2,4	-1,3±2,3
СРБ, мг/л	-20,8±25,9	-23,3±31,2	-22,0±28,3	-20,6±26,6	-22,0±33,0	-21,2±29,7	-20,1±28,2	-23,2±32,3	-21,5±30,1
Доля пациентов, n (%):									
ASAS20	105 (92,1)	95 (83,3)	200 (87,7)	89 (78,1)	81 (71,1)	170 (74,6)	85 (74,6)	74 (64,9)	159 (69,7)
ASAS40	91 (79,8)	75 (65,8)	166 (72,8)	78 (68,4)	71 (62,3)	149 (65,4)	78 (68,4)	68 (59,6)	146 (64,0)
ASAS5/6	83 (72,8)	72 (63,2)	155 (68,0)	77 (67,5)	67 (58,8)	144 (63,2)	73 (64,0)	63 (55,3)	136 (59,6)
ASAS-PR	52 (45,6)	36 (31,6)	88 (38,6)	46 (40,4)	32 (28,1)	78 (34,2)	48 (42,1)	39 (34,2)	87 (38,2)
ASDAS-CII	95 (83,3)	83 (72,8)	178 (78,1)	87 (76,3)	77 (67,5)	164 (71,9)	85 (74,6)	75 (65,8)	160 (70,2)
ASDAS-MI	69 (60,5)	59 (51,8)	128 (56,1)	63 (55,3)	60 (52,6)	123 (53,9)	59 (51,8)	57 (50,0)	116 (50,9)

Примечание. Указаны недели применения НТК. ASAS-PR – Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score Partial Remission.

Таблица 2. Общие сведения о безопасности
Table 2. General safety information

Параметр	НТК (n=113)		Плацебо/НТК (n=113)		Всего (n=226)	
	n (%)	n (IR)	n (%)	n (IR)	n (%)	n (IR)
Продолжительность экспозиции, пациенто-лет		319,9		286,4		606,3
Любые НЯ	89 (78,8)	89 (27,8)	87 (77,0)	87 (30,4)	176 (77,9)	176 (29,0)
Любые СНЯ	10 (8,8)	10 (3,1)	6 (5,3)	6 (2,1)	16 (7,1)	16 (2,6)
Тяжелые НЯ (3-й и 4-й ст. т.)	23 (20,4)	23 (7,2)	27 (23,9)	27 (9,4)	50 (22,1)	50 (8,2)
Любые НР	45 (39,8)	45 (14,1)	38 (33,6)	38 (13,3)	83 (36,7)	83 (13,7)
Досрочное выбывание по причине НЯ/СНЯ	4 (3,5)	4 (1,3)	7 (6,2)	7 (2,4)	11 (4,9)	11 (1,8)
Местные реакции	2 (1,8)	2 (0,6)	1 (0,9)	1 (0,3)	3 (1,3)	3 (0,5)
Наиболее частые НЯ (>5%)						
Положительный результат исследования на комплекс *Mycobacterium tuberculosis*	17 (15,0)	17 (5,3)	24 (21,2)	24 (8,4)	41 (18,1)	41 (6,8)
Нейтропения	17 (15,0)	17 (5,3)	17 (15,0)	17 (5,9)	34 (15,0)	34 (5,6)
Увеличение массы тела	17 (15,0)	17 (5,3)	13 (11,5)	13 (4,5)	30 (13,3)	30 (4,9)
Повышение уровня АЛТ	13 (11,5)	13 (4,1)	10 (8,8)	10 (3,5)	23 (10,2)	23 (3,8)
Инфекция дыхательных путей	14 (12,4)	14 (4,4)	6 (5,3)	6 (2,1)	20 (8,8)	20 (3,3)
Гипергликемия	10 (8,8)	10 (3,1)	7 (6,2)	7 (2,4)	17 (7,5)	17 (2,8)
Повышение уровня АСТ	7 (6,2)	7 (2,2)	10 (8,8)	10 (3,5)	17 (7,5)	17 (2,8)
Лейкопения	9 (8,0)	9 (2,8)	7 (6,2)	7 (2,4)	16 (7,1)	16 (2,6)
Повышение уровня холестерина в крови	8 (7,1)	8 (2,5)	7 (6,2)	7 (2,4)	15 (6,6)	15 (2,5)
Вирусная инфекция дыхательных путей	7 (6,2)	7 (2,2)	7 (6,2)	7 (2,4)	14 (6,2)	14 (2,3)
НР						
Нейтропения 1–4-й ст. т.	11 (9,7)	11 (3,4)	9 (8,0)	9 (3,1)	20 (8,8)	20 (3,3)
Положительный результат исследования на комплекс *Mycobacterium tuberculosis* 1–2-й ст. т.	10 (8,8)	10 (3,1)	4 (3,5)	4 (1,4)	14 (6,2)	14 (2,3)
Повышение уровня АЛТ 2–3-й ст. т.	7 (6,2)	7 (2,2)	6 (5,3)	6 (2,1)	13 (5,8)	13 (2,1)
Лейкопения 1–2-й ст. т.	8 (7,1)	8 (2,5)	3 (2,7)	3 (1,0)	11 (4,9)	11 (1,8)
Повышение уровня АСТ 1–2-й ст. т.	5 (4,4)	5 (1,6)	5 (4,4)	5 (1,7)	10 (4,4)	10 (1,6)
Увеличение массы тела 2–3-й ст. т.	5 (4,4)	5 (1,6)	2 (1,8)	2 (0,7)	7 (3,1)	7 (1,2)
Инфекция дыхательных путей 1-й ст. т.	4 (3,5)	4 (1,3)	3 (2,7)	3 (1,0)	7 (3,1)	7 (1,2)
Повышение уровня холестерина в крови 1–2-й ст. т.	3 (2,7)	3 (0,9)	2 (1,8)	2 (0,7)	5 (2,2)	5 (0,8)

Параметр	НТК (n=113)		Плацебо/ НТК (n=113)		Всего (n=226)	
	n (%)	n (IR)	n (%)	n (IR)	n (%)	n (IR)
Местная реакция 1–2-й ст. т.	2 (1,8)	2 (0,6)	1 (0,9)	1 (0,3)	3 (1,3)	3 (0,5)
Вирусная инфекция дыхательных путей 2-й ст. т.	1 (0,9)	1 (0,3)	1 (0,9)	1 (0,3)	2 (0,9)	2 (0,3)
Коронавирусная инфекция COVID-19 2-й ст. т.	0	0	2 (1,8)	2 (0,7)	2 (0,9)	2 (0,3)
Пневмония 2–3-й ст. т.	2 (1,8)	2 (0,6)	0	0	2 (0,9)	2 (0,3)
Туберкулез легких 3-й ст. т.	1 (0,9)	1 (0,3)	1 (0,9)	1 (0,3)	2 (0,9)	2 (0,3)
Диссеминированный туберкулез 3-й ст. т.	0	0	1 (0,9)	1 (0,3)	1 (0,4)	1 (0,2)
Латентный туберкулез 1-й ст. т.	1 (0,9)	1 (0,3)	0	0	1 (0,4)	1 (0,2)
Острый синусит 2-й ст. т.	0	0	1 (0,9)	1 (0,3)	1 (0,4)	1 (0,2)
Иридоциклит 2-й ст. т.	0	0	1 (0,9)	1 (0,3)	1 (0,4)	1 (0,2)
Диарея 2-й ст. т.	0	0	1 (0,9)	1 (0,3)	1 (0,4)	1 (0,2)
Врожденный порок сердца 2-й ст. т.	0	0	1 (0,9)	1 (0,3)	1 (0,4)	1 (0,2)
Фиброаденома молочной железы 3-й ст. т.	0	0	1 (0,9)	1 (0,3)	1 (0,4)	1 (0,2)
Тяжелые НР (3–4-й ст. т.)						
Нейтропения 3-й ст. т.	5 (4,4)	5 (1,6)	3 (2,7)	3 (1,0)	8 (3,5)	8 (1,3)
Нейтропения 4-й ст. т.	1 (0,9)	1 (0,3)	0	0	1 (0,4)	1 (0,2)
Повышение уровня АЛТ 3-й ст. т.	1 (0,9)	1 (0,3)	3 (2,7)	3 (1,0)	4 (1,8)	4 (0,7)
Туберкулез легких 3-й ст. т.	1 (0,9)	1 (0,3)	1 (0,9)	1 (0,3)	2 (0,9)	2 (0,3)
Пневмония 3-й ст. т.	1 (0,9)	1 (0,3)	0	0	1 (0,4)	1 (0,2)
Гипертонический криз 3-й ст. т.	1 (0,9)	1 (0,3)	0	0	1 (0,4)	1 (0,2)
Фиброаденома молочной . железы 3-й ст. т.	0	0	1 (0,9)	1 (0,3)	1 (0,4)	1 (0,2)
Диссеминированный туберкулез 3-й ст. т.	0	0	1 (0,9)	1 (0,3)	1 (0,4)	1 (0,2)
Лимфопения 3-й ст. т.	0	0	1 (0,9)	1 (0,3)	1 (0,4)	1 (0,2)
Увеличение массы тела 3-й ст. т.	0	0	1 (0,9)	1 (0,3)	1 (0,4)	1 (0,2)

Примечание. Представлена степень тяжести (ст. т.) по CTCAE v.4.03. IR – инцидентность.

исследования на комплекс *Mycobacterium tuberculosis* – 6,2% (14/226), повышение уровня АЛТ – 5,8% (13/226), лейкопения – 4,9% (11/226), повышение уровня АСТ – 4,4% (10/226), гипергликемия – 3,5% (8/226), инфекция дыхательных путей – 3,1% (7/226), увеличение массы тела – 3,1% (7/226). Среди НР 3-й и 4-й степени тяжести наиболее часто регистрировалась нейтропения – у 4% (9/226) пациентов, из них у 3,5% (8/226) – 3-й степени тяжести и у 0,4% (1/226) – 4-й степени; повышение уровня АЛТ 3-й степени – у 1,8% (4/226). Другие тяжелые НР встречались менее чем в 1% случаев: в 0,4% (1/226) – увеличение массы тела, лимфопения, пневмония, гипертонический криз, фиброаденома молочной железы, диссеминированный туберкулез; в 0,9% (2/226) – туберкулез легких (см. табл. 2).

За 3 года лечения НТК было зарегистрировано 6 СНЯ, связанных с исследуемым препаратом: гипертонический криз, инфекционный бурсит, острый инфаркт миокарда, туберкулез легких, фиброаденома молочной железы, врожденный порок сердца у ребенка, родившегося у пациентки, получавшей терапию НТК. По достижении возраста 6 мес у ребенка диагностированы врожденный порок сердца, вторичный дефект межпредсердной перегородки, сердечная недостаточность 0–1. По данным эхокардиографии в динамике отмечалось улучшение.

Летальных исходов не зарегистрировано.

Инфекции и инвазии

НР этой группы были выявлены у 9,7% (22/226) пациентов. Самыми частыми являлись инфекции дыхательных путей – 3,1% (7/226). У 0,9% (2/226) пациентов зарегистрированы вирусная инфекция дыхательных путей, коронавирусная инфекция COVID-19, назофарингит и пневмония. Другие инфекционные НР (острый синусит, разноцветный лишай, рожистое воспаление, синусит, стафилококковое импетиго, стрептококковая пиодермия, ушная инфекция, фарингит, хронический пиелонефрит, цистит) встречались менее чем у 1% пациентов.

На протяжении 3 лет терапии НТК выявлены 3 случая туберкулеза, связанного с исследуемой терапией, по мнению исследователя. 2 случая активного туберкулеза («диссеминированный туберкулез 3-й степени тяжести» и «туберкулез легких 3-й степени тяжести») были зафиксированы в одном исследовательском центре на неделях 23–24 и послужили причиной досрочного выбывания пациентов из исследования. Случай, описанный как «инфильтративный туберкулез S_{I-II} левого легкого, фаза распада», соответствовал критериям СНЯ в связи с потребовавшейся госпитализацией. НР «латентный туберкулез 1-й степени тяжести» была выявлена на неделе 26 терапии на основании результатов теста T-SPOT.TB, что потребовало отмены исследуемого препарата и назначения превентивной противотуберкулезной терапии.

НЯ особого интереса

НЯ особого интереса представлены 1 случаем увеита 2-й степени тяжести, не связанным с терапией, и 1 случаем иридоциклита 2-й степени тяжести с возможной связью с проводимой терапией. Оба НЯ разрешились без негативных последствий на фоне лекарственной терапии.

В группе плацебо/НТК на неделе 51 зарегистрирован 1 случай колита 3-й степени тяжести, не связанный с исследуемым препаратом и разрешившийся без последствий на фоне проводимой терапии, без возобновления симптомов при последующем применении НТК. По данным биопсии толстой кишки воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) были исключены.

Оценка иммуногенности

На фоне применения НТК САТ были выявлены только у 0,47% (1/215) пациентов на неделе 16. НАТ не обнаружено.

Обсуждение. Результаты анализа показали долгосрочную эффективность НТК, в целом сопоставимую с таковой в исследованиях других иИЛ17 [14–16, 30].

Доля пациентов с неактивным заболеванием (ASDAS-СРБ <1,3) к неделе 156 при применении НТК составила 37,4% в общей популяции, секукинумаба – 24,2% (исследование MEASURE 1) [14, 16] и иксекизумаба – 34,1% (исследование COAST-V) [15]. Доля пациентов, достигших клинически значимого улучшения ASDAS-CII к неделе 156, составила при терапии НТК 70,2%, иксекизумабом (COAST-V) 79,5% и бимекизумабом 60,8% [30]. К неделе 156 лечения НТК значительное улучшение по ASDAS-MI зафиксировано более чем у половины пациентов (50,9%), а при использовании иксекизумаба – у 40,9% [15].

Оценка динамики индекса BASDAI продемонстрировала его стабильное снижение относительно исходных значений и более высокие показатели в продленном периоде терапии (-4,3/-4,4 балла на неделях 104 и 156), аналогичные показатели для секукинумаба составили -3,2/-3,2 на неделях 104 и 156 [14], для иксекизумаба и бимекизумаба – -4,0 на неделе 156 [15, 30].

Применение НТК приводит к достижению наибольшей выраженности ответа (ASAS20/40 и ASAS5/6) в 1-й год терапии, без значимой потери ответа у большинства пациентов в течение последующего периода лечения. Доля пациентов в общей популяции, достигших частичной ремиссии ASAS на неделе 156, составила для НТК 38,2%, для секукинумаба – 24,6%, для бимекизумаба – 28,0% [14, 30].

Анализ дополнительных конечных точек подтвердил стойкое снижение активности АС, повышение функциональной активности, а также снижение метрологического индекса BASMI на фоне длительной терапии НТК.

НТК продемонстрировал профиль безопасности, типичный для всех иИЛ17 [14, 15, 31].

Характерными для иИЛ17 являются НЯ инфекционной природы, главным образом инфекции верхних дыхательных путей [32], которые были зафиксированы в данном исследовании у 3,1% пациентов. Хотя 2-й и 3-й годы исследования приходились на период пандемии COVID-19, доля пациентов с инфекциями дыхательных путей была достаточной низкой. Случаи пневмонии и коронавирусной инфекции были зарегистрированы менее чем в 1% наблюдений. Случаев тяжелого течения COVID-19 не зафиксировано, что свидетельствует об отсутствии негативного влияния препарата на течение новой коронавирусной инфекции.

Применение иИЛ17 часто сопровождается развитием нейтропении [33], что подтверждается данными текущего исследования. Нейтропения, связанная с терапией, выявлена у 8,8% пациентов и не сопровождалась развитием тяжелых инфекционных осложнений.

Обращает на себя внимание развитие 3 случаев туберкулеза: 2 случая активной инфекции и 1 случай латентной. У пациентов, получающих ГИБП, возможны увеличение риска реактивации туберкулезной инфекции, а также риск исходно ложноотрицательных результатов скрининга на туберкулез ввиду предшествующей иммуносупрессивной терапии. У пациентов, применявших препараты с аналогичным механизмом действия, описаны случаи положительных результатов тестов на туберкулез, развития латентного туберкулеза, а также единичные случаи активного туберкулеза [32, 34–36]. Кроме того, известно, что ИЛ17 может выполнять защитную функцию в отношении туберкулезной инфекции [37]. При этом 2 из указанных случаев туберкулеза зарегистрированы в одном исследовательском центре, важно также отметить эндемичный по туберкулезной инфекции регион проживания пациентов. Все эпизоды туберкулеза носили спорадический характер, что позволяет сделать заключение об отсутствии повышенного риска активации туберкулезной инфекции на фоне применения НТК.

В ряде исследований показано, что применение иИЛ17 может быть ассоциировано с повышенным риском развития кандидозной инфекции [38]. В настоящем исследовании случаев грибковых инфекций зафиксировано не было.

В клинических исследованиях секукинумаба и иксекизумаба сообщалось о развитии увеита и ВЗК, поэтому у пациентов с этими заболеваниями иИЛ17 не рассматриваются в качестве препаратов выбора. В нашем исследовании зарегистрировано по 1 случаю увеита 2-й степени тяжести и колита 3-й степени тяжести, которые были расценены как не связанные с исследуемым препаратом. Эти явления не потребовали отмены НТК и разрешились без последствий на фоне сопутствующей терапии. Таким образом, дополнительных сигналов, указывающих на увеличение риска развития увеита и ВЗК на фоне терапии НТК, не зафиксировано.

САТ к НТК были выявлены только на неделе 16 исследования и отсутствовали при долговременном наблюдении.

В целом применение НТК характеризовалось хорошей переносимостью и благоприятным профилем безопасности.

Заключение. Длительное применение препарата НТК у пациентов с АС сопровождается стойким снижением активности заболевания, улучшением физического состояния и КЖ, сохранением у большинства пациентов достигнутого эффекта вплоть до 3 лет лечения при благоприятном профиле безопасности и низкой иммуногенности. Таким образом, соотношение пользы и риска при долгосрочном лечении пациентов с АС препаратом НТК является положительным.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Эрдес ШФ, Бадокин ВВ, Бочкова АГ и др. О терминологии спондилоартритов. Научно-практическая ревматология. 2015;53(6):657-60.
[Erdes ShF, Badokin VV, Bochkova AG, et al. About the terminology of spondyloarthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2015;53(6):657-60. (In Russ.)].
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. Sieper J, Poddubnyy D. Axial spondyloarthritis. *Lancet*. 2017 Jul 1;390(10089):73-84. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31591-4. Epub 2017 Jan 20.
4. Van der Heijde D, Baraliakos X, Gensler LS, et al. Efficacy and safety of filgotinib, a selective Janus kinase 1 inhibitor, in patients with active ankylosing spondylitis (TORTUGA): results from a randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet*. 2018 Dec 1; 392(10162):2378-2387. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32463-2. Epub 2018 Oct 22.
5. Deodhar A, Sliwinska-Stanczyk P, Xu H, et al. Tofacitinib for the treatment of ankylosing spondylitis: a phase III, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Ann Rheum Dis*. 2021 Aug;80(8):1004-1013. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-219601. Epub 2021 Apr 27.
6. 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.
7. Braun J, Brandt J, Listing J, et al. Treatment of active ankylosing spondylitis with infliximab: a randomised controlled multicentre trial. *Lancet*. 2002 Apr 6;359(9313):1187-93. doi: 10.1016/s0140-6736(02)08215-6.
8. Baraliakos X, Listing J, Fritz C, et al. Persistent clinical efficacy and safety of infliximab in ankylosing spondylitis after 8 years – early clinical response predicts long-term outcome. *Rheumatology (Oxford)*. 2011 Sep;50(9): 1690-9. doi: 10.1093/rheumatology/ker194. Epub 2011 Jun 14.
9. Mounach A, El Maghraoui A. Efficacy and safety of adalimumab in ankylosing spondylitis. *Open Access Rheumatol*. 2014 Aug 13:6: 83-90. doi: 10.2147/OARRR.S44550. eCollection 2014.
10. Baraliakos X, Listing J, Brandt J, et al. Clinical response to discontinuation of anti-TNF therapy in patients with ankylosing spondylitis after 3 years of continuous treatment with infliximab. *Arthritis Res Ther*. 2005;7(3):R439-44. doi: 10.1186/ar1693. Epub 2005 Feb 21.
11. Kalden JR, Schulze-Koops H. Immunogenicity and loss of response to TNF inhibitors: implications for rheumatoid arthritis treatment. *Nat Rev Rheumatol*. 2017 Nov 21;13(12): 707-718. doi: 10.1038/nrrheum.2017.187.
12. Owczarczyk-Saczonek A, Owczarek W, Osmola-Mankowska A, et al. Secondary failure of TNF-α inhibitors in clinical practice. *Dermatol Ther*. 2019 Jan;32(1):e12760. doi: 10.1111/dth.12760. Epub 2018 Nov 18.
13. Braun J, Kiltz U, Heldmann F, Baraliakos X. Emerging drugs for the treatment of axial and peripheral spondyloarthritis. *Expert Opin Emerg Drugs*. 2015 Mar;20(1):1-14. doi: 10.1517/14728214.2015.993378. Epub 2015 Jan 9.
14. Baraliakos X, Braun J, Deodhar A, et al. Long-term efficacy and safety of secukinumab 150 mg in ankylosing spondylitis: 5-year results from the phase III MEASURE 1 extension study. *RMD Open*. 2019 Sep 3;5(2):e001005. doi: 10.1136/rmdopen-2019-001005. eCollection 2019.
15. Deodhar A, Poddubnyy D, Rahman P, et al. Long-Term Safety and Efficacy of Ixekizumab in Patients With Axial Spondyloarthritis: 3-year Data From the COAST Program. *J Rheumatol*. 2023 Aug;50(8):1020-1028. doi: 10.3899/jrheum.221022. Epub 2023 Feb 15.
16. Gentileschi S, Rigante D, Sota J, et al. Long-Term Effectiveness of Secukinumab in Patients with Axial Spondyloarthritis. *Mediators Inflamm*. 2020 Mar 31:2020:6983272. doi: 10.1155/2020/6983272. eCollection 2020.
17. Van der Heijde D, Deodhar A, Baraliakos X, et al. Efficacy and safety of bimekizumab in axial spondyloarthritis: results of two parallel phase 3 randomised controlled trials. *Ann Rheum Dis*. 2023 Apr;82(4):515-526. doi: 10.1136/ard-2022-223595. Epub 2023 Jan 17.
18. Мазуров ВИ, Гайдукова ИЗ, Эрдес Ш. Эффективность и безопасность нетакимаба, моноклонального антитела против интерлейкина-17А, у пациентов с активным анкилозирующим спондилитом. Результаты международного многоцентрового рандомизированного двойного слепого клинического исследования III фазы BCD-085-5/ASTERA. Научно-практическая ревматология. 2020;58(4):376-86.
[Mazurov VI, Gaidukova IZ, Erdes Sh. Efficacy and safety of netakimab, a monoclonal antibody against interleukin-17A, in patients with active ankylosing spondylitis. Results of an international multicenter randomized double-blind clinical trial of Phase III BCD-085-5/ ASTERA. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2020;58(4):376-86. (In Russ.)].
19. Мазуров ВИ, Эрдес ШФ, Гайдукова ИЗ и др. Долгосрочная эффективность и безопасность нетакимаба при лечении анкилозирующего спондилита: результаты международного многоцентрового рандомизированного двойного слепого клинического исследования III фазы BCD-085-5/ ASTERA. Современная ревматология. 2020;14(4):39-49.
[Mazurov VI, Erdes ShF, Gaidukova IZ, et al. Long-term efficacy and safety of netakimab in the treatment of ankylosing spondylitis: results of Phase III international, multicenter, randomized double-blind clinical trial BCD-085-5/ ASTERA. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2020;14(4):39-49. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2020-4-39-49
20. Дубинина ТВ, Дёмина АБ, Агафонова ЕМ и др. Долгосрочное влияние нетакимаба на качество жизни, боль в спине и работоспособность пациентов с анкилозирующим спондилитом: результаты международного многоцентрового рандомизированного двойного слепого клинического исследования III фазы BCD-085-5/ ASTERA. Современная ревматология. 2023;17(6):52-8.
[Dubinina TV, Demina AB, Agafonova EM, et al. Long-term effects of netakimab on health-related quality of life, back pain and work productivity in patients with ankylosing spondylitis: results of the international, multicentre, randomized double-blind phase III clinical trial BCD-085-5/ASTERA. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2023;17(6):52-8. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2023-6-52-58
21. Эрдес Ш, Мазуров В, Гайдукова И и др. Эффективность, безопасность и удержание на терапии нетакимабом при лечении пациентов с анкилозирующим спондилитом в условиях реальной клинической практики: результаты первого года пострегистрационного исследования безопасности LIBRA. Научно-практическая ревматология. 2023;61(6):700-10.
[Erdes Sh, Mazurov V, Gaidukova I, et al. Efficacy, safety and retention on therapy not

such a slave in the treatment of patients with ankylosing spondylitis in real clinical practice: results of the first year of the LIBRA post-registration safety study. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2023;61(6):700-10. (In Russ.)].
22. Brandt J, Listing J, Sieper J, et al. Development and preselection of criteria for short term improvement after anti-TNF alpha treatment in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2004 Nov;63(11):1438-44. doi: 10.1136/ard.2003.016717. Epub 2004 Mar 25.
23. Machado P, Navarro-Compan V, Landewe R, et al. Calculating the ankylosing spondylitis disease activity score if the conventional c-reactive protein level is below the limit of detection or if high-sensitivity c-reactive protein is used: an analysis in the DESIR cohort. *Arthritis Rheumatol*. 2015 Feb;67(2):408-13. doi: 10.1002/art.38921.
24. Anderson JJ, Baron G, van der Heijde D, et al. Ankylosing spondylitis assessment group preliminary definition of short-term improvement in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum*. 2001 Aug;44(8):1876-86. doi: 10.1002/1529-0131(200108)44:8<1876::AID-ART326>3.0.CO;2-F.
25. Machado P, Landewe R, Lie E, et al. Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS): defining cut-off values for disease activity states and improvement scores. *Ann Rheum Dis*. 2011 Jan;70(1):47-53. doi: 10.1136/ard.2010.138594. Epub 2010 Nov 10.
26. Garrett S, Jenkinson T, Kennedy LG, et al. A new approach to defining disease status in ankylosing spondylitis: the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index. *J Rheumatol*. 1994 Dec;21(12):2286-91.
27. Calin A, Garrett S, Whitelock H, et al. A new approach to defining functional ability in ankylosing spondylitis: the development of the Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index. *J Rheumatol*. 1994 Dec;21(12):2281-5.
28. Jones SD, Porter J, Garrett SL, et al. A new scoring system for the Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index (BASMI). *J J Rheumatol*. 1995 Aug;22(8):1609.
29. Heuft-Dorenbosch L, Spoorenberg A, van Tubergen A, et al. Assessment of enthesitis in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2003 Feb;62(2):127-32. doi: 10.1136/ard.62.2.127.
30. Baraliakos X, Deodhar A, Dougados M, et al. Safety and Efficacy of Bimekizumab in Patients With Active Ankylosing Spondylitis: Three-Year Results From a Phase IIb Randomized Controlled Trial and Its Open-Label Extension Study. *Arthritis Rheumatol*. 2022 Dec;74(12):1943-1958. doi: 10.1002/art.42282. Epub 2022 Nov 7.
31. Yin Y, Wang M, Liu M, et al. Efficacy and safety of IL-17 inhibitors for the treatment of ankylosing spondylitis: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Res Ther*. 2020 May 12;22(1):111. doi: 10.1186/s13075-020-02208-w.
32. Papp KA, Bachelez H, Blauvelt A, et al. Infections from seven clinical trials of ixekizumab, an anti-interleukin-17A monoclonal antibody, in patients with moderate-to-severe psoriasis. *Br J Dermatol*. 2017 Dec;177(6):1537-1551. doi: 10.1111/bjd.15723. Epub 2017 Nov 16.
33. Mease P, Roussou E, Burmester GR, et al. Safety of Ixekizumab in Patients With Psoriatic Arthritis: Results From a Pooled Analysis of Three Clinical Trials. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2019 Mar;71(3):367-378. doi: 10.1002/acr.23738. Epub 2019 Feb 12.
34. Elewski BE, Baddley JW, Deodhar AA, et al. Association of Secukinumab Treatment With Tuberculosis Reactivation in Patients With Psoriasis, Psoriatic Arthritis, or Ankylosing Spondylitis. *JAMA Dermatol*. 2021 Jan 1;157(1):43-51. doi: 10.1001/jamadermatol.2020.3257.
35. Ngoc CT, Khoa BD, Nguyen HK, et al. Active pulmonary tuberculosis in a patient with secukinumab treatment. *Radiol Case Rep*. 2022 Nov 2;18(1):239-242. doi: 10.1016/j.radcr.2022.10.032. eCollection 2023 Jan.
36. Griffiths CEM, Gooderham M, Colombel JF, et al. Safety of Ixekizumab in Adult Patients with Moderate-to-Severe Psoriasis: Data from 17 Clinical Trials with Over 18,000 Patient-Years of Exposure. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2022 Jun;12(6):1431-1446. doi: 10.1007/s13555-022-00743-9. Epub 2022 May 27.
37. Cantini F, Nannini C, Niccoli L, et al. Risk of Tuberculosis Reactivation in Patients with Rheumatoid Arthritis, Ankylosing Spondylitis, and Psoriatic Arthritis Receiving Non-Anti-TNF-Targeted Biologics. *Mediators Inflamm*. 2017:2017:8909834. doi: 10.1155/2017/8909834. Epub 2017 Jun 1.
38. Davidson L, van den Reek J, Bruno M, et al. Risk of candidiasis associated with interleukin-17 inhibitors: A real-world observational study of multiple independent sources. *Lancet Reg Health Eur*. 2021 Nov 22:13:100266. doi: 10.1016/j.lanepe.2021.100266. eCollection 2022 Feb.

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
07.12.2023/19.01.2024/24.01.2024

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья спонсируется компанией АО «БИОКАД». Михайлова Е.А. и Еремеева А.В. являются 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 is sponsored by BIOCAD. Mikhailova EA, Eremeeva AV are employees of JSC BIOCAD. The conflict of interest has not affected the results of the investigation.

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

Мазуров В.И. https://orcid.org/0000-0002-0797-2051
Эрдес Ш. https://orcid.org/0000-0003-3195-5187
Гайдукова И.З. https://orcid.org/0000-0003-3500-7256
Дубинина Т.В. https://orcid.org/0000-0002-1771-6246
Пристром А.М. https://orcid.org/0000-0002-5782-8832
Кундер Е.В. https://orcid.org/0000-0001-6391-7703
Сорока Н.Ф. https://orcid.org/0000-0002-9915-2965
Кастанаян А.А. https://orcid.org/0000-0002-1170-8691
Поварова Т.В. https://orcid.org/0000-0002-7304-6769
Жугрова Е.С. https://orcid.org/0000-0002-8622-5205
Плаксина Т.В. https://orcid.org/0000-0002-6927-1752
Шестерня П.А. https://orcid.org/0000-0001-8652-1410
Кропотина Т.В. https://orcid.org/0000-0002-0689-8646
Антипова О.В. https://orcid.org/0000-0002-6133-4034
Смолярчук Е.А. https://orcid.org/0000-0002-2615-7167
Цюпа О.А. https://orcid.org/0000-0002-6297-4279
Абдулганиева Д.И. https://orcid.org/0000-0001-7069-2725
Лапшина С.А. https://orcid.org/0000-0001-5474-8565
Кречикова Д.Г. https://orcid.org/0000-0003-1207-6144
Гордеев И.Г. https://orcid.org/0000-0002-3233-4369
Несмеянова О.Б. https://orcid.org/0000-0002-5599-8248
Иливанова Е.П. https://orcid.org/0000-0002-9312-3768
Стрелкова А.В. https://orcid.org/0000-0002-9077-889X
Тыренко В.В. https://orcid.org/0000-0002-0470-1109
Михайлова Е.А. https://orcid.org/0009-0009-9441-838X
Еремеева А.В. https://orcid.org/0000-0001-5196-6911

Анализ клинических проявлений и спектра фармакотерапии в московской и санкт-петербургской когортах пациентов с болезнью Стилла взрослых

Зоткина К.Е.[1], Торгашина А.В.[2], Мячикова В.Ю.[1], Маслянский А.Л.[1]

[1]*ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург;* [2]*ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва*

[1]*Россия, 197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2;* [2]*Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А*

Болезнь Стилла взрослых (БСВ) – системное аутовоспалительное заболевание неизвестной этиологии, сопровождающееся лихорадкой, нестойкой макулопапулезной сыпью, артритом и/или артралгиями и лейкоцитозом с нейтрофилезом.

***Цель** исследования – проанализировать спектр клинических проявлений БСВ и характер фармакотерапии на всем протяжении заболевания в условиях реальной клинической практики.*

***Материал и методы.** В одномоментное исследование было включено 111 пациентов с БСВ, соответствовавших критериям M. Yamaguchi 1992 г., наблюдавшихся в двух крупных центрах России: в ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» (Москва) и ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» (Санкт-Петербург) в 2019–2022 гг.*

***Результаты и обсуждение.** Проанализирован спектр клинических проявлений на всем протяжении заболевания. При сопоставлении наших данных с результатами аналогичных исследований других авторов было показано, что частота различных клинических проявлений существенно не различалась.*

Большинство пациентов (74%) в нашей когорте получали глюкокортикоиды (ГК) в сочетании с базисными противовоспалительными препаратами или генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП). Монотерапия ГК проводилась у 9% больных. На различных этапах заболевания метотрексат (МТ) использовали до 80% пациентов. Для лечения пациентов, рефрактерных к терапии ГК и МТ, назначались ГИБП (44% случаев), наиболее часто – ингибиторы интерлейкина 6 (34%). В санкт-петербургской когорте колхицин принимали 13 (31,7%) из 41 больного, что позволяло у 9 из них контролировать проявления заболевания и снижать потребность в ГК.

***Заключение.** Таким образом, можно сделать предварительный вывод о наличии у пациентов с БСВ стероидозависимости. До 79,3% больных БСВ вынуждены длительно применять ГК, что сопряжено с риском осложнений. Необходимо дальнейшее изучение оптимального профиля ГИБП, а также роли колхицина как возможной терапевтической опции при некоторых клинико-иммунологических субтипах БСВ.*

***Ключевые слова:** болезнь Стилла взрослых; симптомы; диагностика; лечение.*
Контакты:** Анна Васильевна Торгашина; **anna.torgashina@gmail.com
***Для ссылки:** Зоткина КЕ, Торгашина АВ, Мячикова ВЮ, Маслянский АЛ. Анализ клинических проявлений и спектра фармакотерапии в московской и санкт-петербургской когортах пациентов с болезнью Стилла взрослых. Современная ревматология. 2024;18(1):47–53. **DOI:** 10.14412/1996-7012-2024-1-47-53*

Analysis of clinical manifestations and spectrum of pharmacotherapy in Moscow and St. Petersburg cohorts of patients with adult-onset Still's disease

Zotkina K.E.[1], Torgashina A.V.[2], Myachikova V.Yu.[1], Maslyansky A.L.[1]

[1]*Almazov National Medical Research Center, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg;* [2]*V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow*

[1]*2, Akkuratova Street, Saint Petersburg 197341, Russia;* [2]*34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia*

Adult-onset Still's disease (AOSD) is a systemic autoinflammatory disease of unknown etiology characterized by clinical manifestations such as fever, non-stable maculopapular rash, arthritis and/or arthralgias and leukocytosis with neutrophilia.

***Objective:** to analyze the spectrum of clinical manifestations of AOSD and pharmacotherapy in real clinical practice.*

***Material and methods.** A cross-sectional study included 111 patients with a confirmed diagnosis of AOSD according to the Yamaguchi criteria, who were treated in two large Russian centers from 2019 to 2022: V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology (Moscow) and Almazov National Medical Research Centre (Saint Petersburg).*

***Results and discussion.** We analyzed the spectrum of clinical manifestations throughout the course of the disease. The spectrum of clinical manifestations of AOSD in our study was shown to be similar to the results of other studies. It was found that the frequency of the different clinical manifestations did not differ significantly.*

The majority of patients (74%) in our cohort received glucocorticosteroids (GC) in combination with disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs) or biologic DMARDs (bDMARDs). Monotherapy with GC was used in only 9% of patients. Up to 80% of patients received methotrexate (MTX) at various stages of the disease. For the treatment of patients refractory to GC and MTX therapy, bDMARDs were prescribed (44% of cases), most frequently interleukin-6 inhibitors (34%). In the St. Petersburg cohort, 13 (31.7%) of 41 patients were taking colchicine, which enabled control of disease manifestations and a reduction in the need for GC in 9 of them.

Conclusion. *Thus, we can draw a preliminary conclusion about the presence of steroid dependence in patients with AOSD. Up to 79.3% of AOSD patients are forced to take GC for a long period of time, which is associated with the risk of complications. Further studies on the optimal profile of bDMARDs are needed, as well as the role of colchicine as a potential therapeutic option for certain clinical and immunological subtypes of AOSD.*

Keywords: *adult-onset Still's disease; symptoms; diagnosis; treatment.*

Contact: *Anna Vasilievna Torgashina;* ***anna.torgashina@gmail.com***

For reference: *Zotkina KE, Torgashina AV, Myachikova VYu, Maslyansky AL. Analysis of clinical manifestations and spectrum of pharmacotherapy in Moscow and St. Petersburg cohorts of patients with adult-onset Still's disease. Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal. 2024;18(1):47–53.* ***DOI:*** *10.14412/1996-7012-2024-1-47-53*

Болезнь Стилла взрослых (БСВ) – системное аутовоспалительное заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся такими клиническими проявлениями, как лихорадка, нестойкая макулопапулезная сыпь, артрит и/или артралгии и лейкоцитоз с нейтрофилезом. Данные симптомы, как правило, сочетаются с фарингитом, полисерозитом, лимфаденопатией и гепатоспленомегалией. Ни один из клинико-лабораторных признаков не является высокоспецифичным для БСВ, что затрудняет диагностику и обусловливает необходимость дифференциальной диагностики для исключения других ревматических заболеваний, а также гематологической (лейкоз, лимфомы) и инфекционной (сепсис, инфекционный эндокардит) патологии.

В последнее время самостоятельность БСВ оспаривается, и она трактуется в континууме одной нозологической формы с системным вариантом ювенильного идиопатического артрита (СЮИА). БСВ носит имя английского педиатра Джорджа Стилла, описавшего в 1897 г. группу детей с симптомами, которые в настоящее время относят к СЮИА [1]. Впоследствии, в 1971 г., Эрик Байуотерс опубликовал наблюдение 14 взрослых пациентов, имевших клинические симптомы, ранее описанные у детей (кожная сыпь, лихорадка, полиартрит и др.), и БСВ была выделена в качестве самостоятельного заболевания [2]. Однако в дальнейшем сравнительный анализ данных молекулярно-биологических (экспрессионные профили) и генетических исследований позволил вернуться к предположению о том, что СЮИА и БСВ являются клиническими вариантами единой нозологической формы [3].

БСВ относится к группе орфанных патологий, заболеваемость варьируется от 0,16 до 0,4 случаев на 100 тыс. В мировой литературе эпидемиологические данные фрагментарны и не позволяют сравнивать распространенность и заболеваемость БСВ в разных популяциях. Вся информация о редких заболеваниях была получена из немногочисленных наблюдательных исследований, описаний когорт пациентов, серий случаев. Следствием этого является отсутствие убедительных данных о прогностических факторах, особенностях длительного течения, атипичных клинических проявлениях и других аспектах БСВ.

Диагностика БСВ осложняется отсутствием патогномоничных клинико-лабораторных или гистологических признаков. Было предложено несколько вариантов диагностических критериев, но чаще всего в клинической практике используются классификационные критерии M. Yamaguchi [4].

Из-за малочисленности исследований оптимальные подходы к терапии БСВ до сих пор не разработаны. Нет и международных клинических рекомендаций по лечению БСВ, признанных EULAR (European Alliance of Associations for Rheumatology) и ACR (American College of Rheumatology).

Поскольку касающиеся БСВ популяционные данные, описания когорт пациентов, информация о спектре клинико-лабораторных проявлений в нашей стране отсутствуют, нами предпринята попытка проанализировать объединенную когорту пациентов с БСВ, наблюдающихся в федеральных центрах Российской Федерации.

Цель исследования – оценить спектр клинических проявлений БСВ и характер фармакотерапии на всем протяжении заболевания в условиях реальной клинической практики.

Материал и методы. В одномоментное исследование были включены пациенты с достоверным диагнозом БСВ, наблюдавшиеся в двух федеральных центрах: в ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» (НИИР им. В.А. Насоновой, Москва) и ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» (НМИЦ им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург) в 2019–2022 гг. на различных этапах заболевания. Когорты формировались из больных, получавших стационарное лечение на базе указанных учреждений, для чего в локальных информационных системах был проведен поиск по диагнозу «М06.1 Болезнь Стилла, развившаяся у взрослых». Была проанализирована медицинская документация периода госпитализации, а в ряде случаев и амбулаторного этапа наблюдения.

Критерии включения: диагноз БСВ, соответствующий критериям M. Yamaguchi 1992 г.

Критерии исключения: наличие сопутствующего заболевания, клинические и/или лабораторные проявления которого были бы общими с БСВ и затрудняли бы проведение дифференциальной диагностики.

Статистическая обработка данных выполнена с помощью программы MS Excel. Описательная статистика представлена в виде медианы и интерквартильного интервала (Me [25-й; 75-й перцентили]).

Результаты. Когорта больных, сформированная на базе ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, включала 70 пациентов, на базе НМИЦ им. В.А. Алмазова – 41 пациента. Большинство

Таблица 1. Демографическая характеристика пациентов
Table 1. Demographic characteristics of the patients

Показатель	Когорта НМИЦ им. В.А. Алмазова (n=41)	Когорта ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой (n=70)
Женщины, n (%)	30 (73)	49 (70)
Мужчины, n (%)	11 (27)	21 (30)
Возраст начала заболевания, годы, Me [25-й; 75-й перцентили]	27,5 [23,1; 32]	32 [24; 42]
Возраст на момент исследования, годы, Me [25-й; 75-й перцентили]	35,8 [30,5; 40,7]	37 [27; 44]

Таблица 2. Клинические и лабораторные проявления БСВ на протяжении всего периода болезни, n (%)
Table 2. Clinical and laboratory manifestations of AOSD throughout the course of the disease, n (%)

Показатель	Когорта НМИЦ им. В.А. Алмазова (n=41)	Когорта ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой (n=70)	Всего
Симптомы:			
лихорадка	41(100)	70 (100)	111 (100)
артралгии	37 (90,1)	62 (88)	99 (89.2)
артрит	33(80,5)	44 (63)	77 (69.4)
сыпь	31 (75,6)	52 (74)	83 (74.8)
боль в горле	20 (48,8)	47 (67)	67 (60.4)
гепато/спленомегалия	20 (48,8)	37 (52)	57 (51,3)
перикардит	16 (39,0)	22 (31,4)	38 (34,2)
плеврит	12 (29,3)	11 (16)	23 (20,6)
миалгии	20 (48,8)	39 (55,7)	59 (53,1)
лимфаденопатия	21 (51,22)	32 (45,7)	53 (47,7)
Течение:			
хроническое	23 (56)	16 (23)	39 (35)
полициклическое	14 (34,2)	53 (76)	67 (60,4)
моноциклическое	4 (9,8)	1 (1)	5 (4,5)
Лабораторные проявления:			
гиперферритинемия	41 (100)	39 (68)* из 57	80 (81,6)
повышение уровня АЛТ, АСТ до терапии	9 (21,9)	32 (45,7)	42 (36,8)
лейкоцитоз до терапии	41 (100)	51 (73)	92 (82,9)
позитивность по АНФ	1	2	3 (2,7)

Примечание. АСТ – аспартатаминотрансфераза; АЛТ – аланинаминотрансфераза; АНФ – антинуклеарный фактор. *В учреждения федерального подчинения, как правило, направляют пациентов с диагностированным заболеванием. В московской когорте большинство пациентов на момент обращения уже длительно получали глюкокортикоиды (ГК). Ферритин во время клинической активности заболевания по месту жительства не контролировался или результат был утерян. Таким образом, данные об уровне ферритина были доступны только у 57 (81%) пациентов, и только у 39 (68%) из них отмечалось его повышение.

больных были женского пола, медиана возраста на момент госпитализации составляла 32,3 [27; 38] года. Демографические характеристики двух когорт пациентов оказались сопоставимыми (табл. 1).

БСВ является высокогетерогенным заболеванием. Более того, тяжесть и спектр клинических проявлений в рамках отдельных эпизодов БСВ могут изменяться в процессе ее эволюции, в связи с чем была проанализирована кумулятивная встречаемость симптома на протяжении всего периода болезни (табл. 2).

Большинство пациентов на момент включения в исследование получали комбинированную терапию (табл. 3).

В нашей работе на различных этапах заболевания метотрексат (МТ) получали до 80% пациентов московской когорты, при этом снизить дозу ГК и полностью их отменить без обострения удалось только в 8 случаях. 44% пациентов получали генно-инженерные биологические препараты (ГИБП), чаще ингибиторы интерлейкина 6 (иИЛ6) – 34%. В процессе анализа спектра ГИБП, использовавшихся на всем протяжении заболевания у пациентов московской когорты, обнаружено частое (11% случаев) назначение ингибиторов фактора некроза опухоли α (иФНОα). В настоящее время препараты этой группы используются реже, в основном при поражении суставов, и, возможно, поэтому не представлены в санкт-петербургской когорте, анализ терапии которой проводился одномоментно при включении в исследование.

В санкт-петербургской когорте колхицин принимали 13 (31,7%) пациентов, что позволяло контролировать проявления заболевания и снижать потребность в ГК у 9 из них. Колхицин назначался в дозе 0,5–2 мг/сут в комбинации с нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) или ГК.

В московской когорте у 6 пациентов течение заболевания осложнилось развитием синдрома активации макрофагов (САМ). При этом у 4 из них не отмечалось существенной задержки с определением заболевания – БСВ была диагностирована через 1–5 мес после возникновения первых клинических признаков. У 2 из этих больных САМ развился в первые месяцы заболевания, до установления диагноза БСВ. У 2 пациентов возникновение САМ на разных этапах течения БСВ было спровоцировано нарушением режима терапии иИЛ6. Еще у 2 пациентов задержка с диагностикой составила

Таблица 3. Спектр фармакотерапии у пациентов с БСВ, n (%)
Table 3. Spectrum of pharmacotherapy in patients with AOSD, n (%)

Препарат	Когорта НМИЦ им. В.А. Алмазова (n=41)	Когорта ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой (n=70)	Всего
ГК (в комбинации)	19 (46)	63 (90)	82 (73,9)
МТ (в комбинации)	16 (39)	57 (81)	73 (65,8)
ГК + МТ	13 (31,6)	56 (80)	69 (62,2)
МТ (монотерапия)	5 (12,2)	8 (11)*	13 (11,6)
ГК (монотерапия)	2 (4,88)	5/68 (7)	10/109 (9,2)
Колхицин (всего)	13 (31,6)	2 (2,8)	15 (13,4)
ГИБП (всего)	19 (46)	30 (43)	49 (44)
иИЛ6	17 (41,5)	17 (24)	34 (30,5)
иФНОα	0	8 (11)	8 (7,21)
Анти-В-клеточная терапия	1 (2,44)	1 (1,4)	2 (1,8)
иИЛ1	1 (2,44)	1 (1,4)	2 (1,8)
иJAK	1 (2,44)	3 (4,3)	4 (3,6)
Безлекарственная ремиссия	3 (7,2)	1 (1,4)	4 (3,6)

Примечание. иИЛ1 – ингибиторы интерлейкина 1; иJAK – ингибиторы Янус-киназ. *Всем пациентам МТ назначался в сочетании с ГК, при дальнейшем наблюдении у 8 пациентов ГК удалось отменить и перевести их на монотерапию МТ, ГИБП им не назначались.

24 и 36 мес, и развитие САМ было связано с длительно существующей воспалительной активностью при отсутствии адекватного лечения. В московской когорте зафиксировано два летальных исхода: в одном случае – по причине повторного САМ, во втором – тромбоэмболии легочной артерии.

В санкт-петербургской когорте САМ возник у 1 пациентки с системным вариантом и полициклическим течением БСВ, стероидорезистентностью и неэффективностью синтетических базисных противовоспалительных препаратов (БПВП) в анамнезе. Пациентка получала канакинумаб в дозе 150 мг 1 раз в 4 нед, однако на 3-м месяце терапии у нее развился САМ. Вероятно, это связано с недостаточной дозой препарата. При массе тела пациентки 90 кг, согласно инструкции, доза препарата должна была составлять 4 мг/кг, но не более 300 мг 1 раз в 4 нед. Таким образом, оптимальная доза препарата для этой пациентки – 300 мг в 4 нед. В момент развития САМ она находилась в Ирландии, после купирования приступа ей были назначены иИЛ6. Летальных исходов в этой когорте не зафиксировано.

Обсуждение. Эпидемиологические данные указывают на увеличение заболеваемости БСВ в последнее десятилетие, что, безусловно, связано с хорошей информированностью врачей об этой редкой патологии [5]. Однако малое число проспективных наблюдательных исследований, отсутствие убедительных результатов рандомизированных клинических испытаний порождают множество вопросов в отношении диагностики и терапии БСВ. К тому же в отечественной литературе эта проблема освещена хуже, чем в зарубежной. Данная работа представляет собой первое описательное исследование когорты пациентов с БСВ в Российской Федерации.

В настоящее исследование включено 111 пациентов, что сопоставимо с количеством больных в других известных национальных когортах.

При сопоставлении наших данных с результатами других аналогичных исследований было показано, что частота различных клинических проявлений на протяжении заболевания существенно не различалась (табл. 4).

Выделение системного и суставного подтипов БСВ базируется на данных A.T. Maria и соавт. [9]. Лихорадка (>39 °C), поражение печени, тромбоцитопения, повышение уровня СРБ и гиперферритинемия, по-видимому, связаны с системным фенотипом, в то время как женский пол, деструктивный артрит и зависимость от ГК являются признаками суставного фенотипа.

При попытке выделения фенотипов в нашей когорте мы столкнулись с необходимостью более тщательного анализа динамики клинических проявлений. Кроме того, многие пациенты на момент проведения исследования уже получали ГК или другую терапию и находились в состоянии ремиссии. Вместе с тем создается впечатление, что в дебюте заболевания большинство пациентов имеют системный фенотип, а суставной фенотип формируется при длительном течении заболевания. Известно, что задержка с диагностикой более чем на 6 мес, невозможность достижения ремиссии на фоне первоначальной терапии, мужской пол являются предикторами формирования деструктивного артрита и хронического течения заболевания [9]. Анализ фенотипа БСВ представляется важной задачей, поскольку может определять тактику лечения.

Моноциклический вариант, который встречается в 19–44% случаев, чаще представляет собой системную форму БСВ, ограниченную одной вспышкой заболевания с развитием в течение нескольких недель или месяцев полной ремиссии [10]. Низкий удельный вес моноциклического течения (9,8%) в нашем исследовании не согласуется с мировыми данными и может быть связан со спецификой работы крупных центров.

Таблица 4. Спектр клинический проявлений БСВ, по данным различных когортных исследований [6–8]
Table 4. Spectrum of clinical manifestations of AOSD, according to various cohort studies [6–8]

Показатель	J. Pouchot и соавт., 1991 (n=62) [6]	H. Ichida и соавт., 2014 (n=71) [8]	P. Ruscitti и соавт., 2016 (n=100) [7]	Когорта НМИЦ им. В.А. Алмазова (n=41)	Когорта НИИР им В.А. Насоновой (n=70)
Средний возраст дебюта БСВ, годы	24	32	45	27,5	32
Женщины	45	65	66	73	70
Лихорадка	100	99	100	100	100
Сыпь	54	79	78	75	74
Артрит	94	93	86	80,5	63
Лимфаденопатия	75	61	57	51	45,7
Гепатоспленомегалия	55	48	79	51	52
Серозит	53	8	15	43,9	38,6
Боль в горле	92	57	64	53	67

Примечание. Данные представлены как %, если не указано иначе.

Вероятно, пациенты с моноциклическим течением, особенно при отсутствии артрита, из-за лихорадки неясного генеза находятся под наблюдением инфекционистов и терапевтов, а не ревматологов.

Полициклическая картина, которая наблюдается у 10–41% больных, характеризуется рецидивами системных или суставных обострений, разделенных периодами ремиссии, длящимися от пары недель до нескольких лет [10]. В московской когорте пациенты с полициклическим вариантом течения и системной формой БСВ встречались чаще, чем в когорте Санкт-Петербурга. Этим можно объяснить и более частое развитие в московской когорте САМ, который, как известно, возникает в большинстве случаев при системном течении БСВ.

Общепризнанные подходы к терапии БСВ не разработаны, а существующие методы лечения имеют слабую доказательную базу. Первая линия терапии, как правило, представлена НПВП на этапе диагностического поиска, в легких случаях при отсутствии жизнеугрожающих проявлений. Эффективность НПВП при БСВ, по некоторым данным, не превышает 16% [11]. При включении в наше исследование никто из пациентов не получал монотерапию НПВП. Диагностический поиск был завершен у всех больных, и течение заболевания предполагало более активную тактику лечения.

Пациентам, с недостаточной эффективностью НПВП, имеющим тяжелые системные проявления, обычно назначают ГК. Подавляющее большинство пациентов (74%) в нашей объединенной когорте применяли ГК в сочетании с БПВП или ГИБП. Монотерапия ГК проводилась только в 9% случаях, как правило, при плохой переносимости МТ, когда активность БСВ хорошо контролировалась низкими дозами ГК. Назначение МТ эффективно у 50–70% пациентов с БСВ, резистентных к монотерапии ГК, кроме того, применение МТ позволяет более эффективно снижать дозу ГК [12]. По некоторым данным, у пациентов с СЮИА терапия МТ приводит к умеренному уменьшению проявлений артрита по сравнению с плацебо [13, 14].

Для лечения больных, рефрактерных к терапии ГК и МТ, используют ГИБП, наиболее эффективными из которых считаются иИЛ6 и иИЛ1 [15]. До последнего времени иИЛ1 в нашей стране были малодоступны, что связано, прежде всего, с крайне высокой стоимостью некоторых препаратов этой группы. Но после регистрации в 2021 г. в Российской Федерации препарата Анакинра, спектр назначаемых при БСВ ГИБП будет существенно меняться в пользу иИЛ1.

Более частое назначение МТ в московской когорте объясняется тем, что в Санкт-Петербурге часть больных получала колхицин. Этот препарат активно применяется при различных аутовоспалительных заболеваниях, включая семейную средиземноморскую лихорадку и идиопатический рецидивирующий перикардит (ИРП), благодаря способности подавлять активацию инфламмасомы и, соответственно, снижать продукцию провоспалительных цитокинов ИЛ1 и ИЛ18 [16]. Следует учитывать, что имеющиеся критерии БСВ и ИРП являются классификационными, а не диагностическими, поэтому непригодны для дифференциальной диагностики указанных заболеваний. Учитывая сходство клинических и лабораторных данных при БСВ с серозитом и при ИРП (зачастую до степени неразличимости), колхицин был использован для терапии пациентов с БСВ. Имеются описания успешного применения колхицина у больных системным воспалительным вариантом БСВ при неэффективности стандартной терапии, в том числе ГИБП, либо при невозможности ее назначения [16–20].

Суммарно 4 пациента на момент включения не получали какой-либо терапии, т. е. у них была достигнута безлекарственная ремиссия. Таким больным показано регулярное наблюдение у ревматолога для быстрого купирования обострения в случае его возникновения.

Летальность в московской когорте составила 2,8%, что сопоставимо с результатами японской когорты (3%), а также когорты пациентов из США (2,6%) [21, 22]. САМ – грозное осложнение БСВ, одна из основных причин летального исхода. По данным японских авторов, летальность при развитии САМ составляла 16%, такое же соотношение было получено в нашей работе – летальный исход у 1 (16,6%) из 6 пациентов с САМ.

Известно, что у больных, перенесших САМ, он с большей вероятностью развивается повторно. Более активное назначение иИЛ1 в таких случаях позволит существенно улучшить прогноз заболевания и снизить частоту летальных исходов.

Заключение. Настоящая работа имеет ряд ограничений. Характер полученных данных предопределил дизайн исследования (поперечный срез), что является его очевидным слабым местом. Тем не менее полученная информация дает представление о когортах пациентов с БСВ, наблюдаемых в условиях реальной клинической практики, и применяемой терапии и может быть полезной с практической точки зрения. В одномоментном исследованим сложно оценить динамику клинических проявлений, смену фенотипов на протяжении БСВ, предикторы тяжелого течения и необходимость назначения ГИБП. Анализ данных проводился одномоментно, поэтому терапия, использовавшаяся на этапе включения в исследование, была в каждом случае оптимальна. Однако мы понимаем, что течение заболевания меняется, за ремиссией может последовать обострение, требующее коррекции терапии.

На основании проведенной работы можно сделать предварительный вывод о распространенной проблеме стероидозависимости и стероидорезистентности у пациентов с БСВ, а также об ограниченном терапевтическом потенциале МТ. Согласно полученным данным, до 79,3% больных с БСВ длительно получают ГК, что сопряжено с риском осложнений.

Нерешенным остается вопрос об оптимальном профиле ГИБП. Заслуживает дальнейшего изучения роль колхицина как возможной терапевтической опции при некоторых клинико-иммунологических субтипах БСВ.

Данная работа будет продолжена, а увеличение когорт и более детальный анализ различных показателей позволит получить новые сведения о течении БСВ и эффективности различных методов терапии, что может способствовать улучшению помощи таким пациентам.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Still GF. On a Form of Chronic Joint Disease in Children. *Med Chir Trans.* 1897; 80:47-60.9.
2. Bywaters EG. Still's disease in the adult. *Ann Rheum Dis.* 1971 Mar;30(2):121-33. doi: 10.1136/ard.30.2.121.
3. Nirmala N, Brachat A, Feist E, et al. Gene-expression analysis of adult-onset Still`s disease and systemic juvenile idiopathic arthritis is consistent with a continuum of a 46 single disease entity. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2015 Nov 20;13:50. doi: 10.1186/s12969-015-0047-3
4. Yamaguchi M, Ohta A, Tsunematsu T, et al. Preliminary criteria for classification of adult Still's disease. *J Rheumatol.* 1992 Mar;19(3): 424-30.
5. Насонов ЕЛ, Файст Е. Болезнь Стилла взрослых: новые горизонты. Научно-практическая ревматология. 2021;59(6): 645-665.
[Nasonov EL, Faist E. Adult Still's Disease: New Horizons. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya.* 2021;59(6):645-665. (In Russ.)].
6. Pouchot J, Sampalis JS, Beaudet F, et al. Adult Still's disease: manifestations, disease course, and outcome in 62 patients. *Medicine (Baltimore).* 1991 Mar;70(2):118-36.
7. Ruscitti P, Cipriani P, Masedu F, et al. Adult-onset Still's disease: evaluation of prognostic tools and validation of the systemic score by analysis of 100 cases from three centers. *BMC Med.* 2016 Dec 1;14(1):194. doi: 10.1186/s12916-016-0738-8.
8. Ichida H, Kawaguchi Y, Sugiura T, et al. Clinical manifestations of Adult-onset Still's disease presenting with erosive arthritis: Association with low levels of ferritin and Interleukin-18. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2014 Apr;66(4):642-6. doi: 10.1002/acr.22194.
9. Maria AT, Le Quellec A, Jorgensen C, et al. Adult onset Still's disease (AOSD) in the era of biologic therapies: dichotomous view for cytokine and clinical expressions. *Autoimmun Rev.* 2014 Nov;13(11):1149-59. doi: 10.1016/ j.autrev.2014.08.032.
10. Mitrovic S, Fautrel B. New Markers for Adult-Onset Still s Disease. *Joint Bone Spine.* 2018 May;85(3):285-293. doi: 10.1016/j.jbspin. 2017.05.011.
11. Wouters JM, van de Putte LB. Adult-onset Still's disease; clinical and laboratory features, treatment and progress of 45 cases. *Q J Med.* 1986 Nov;61(235):1055-65.
12. Fautrel B, Borget C, Rozenberg S, et al. Corticosteroid sparing effect of low dose methotrexate treatment in adult Still's disease. *J Rheumatol.* 1999 Feb;26(2):373-8.
13. Ravelli A, Ramenghi B, Di Fuccia G, et al. Factors associated with response to methotrexate in systemic-onset juvenile chronic arthritis. *Acta Paediatr.* 1994 Apr;83(4):428-32. doi: 10.1111/j.1651-2227.1994.tb18135.x.
14. Woo P, Southwood TR, Prieur AM, et al. Randomized, placebo-controlled, crossover trial of low-dose oral methotrexate in children with extended oligoarticular or systemic arthritis. *Arthritis Rheum.* 2000 Aug;43(8): 1849-57. doi: 10.1002/1529-0131(200008) 43:8<1849::AID-ANR22>3.0.CO;2-F.
15. Tomaras S, Goetzke CC, Kallinich T, et al. Adult-Onset Still’s Disease: Clinical Aspects and Therapeutic Approach. *J Clin Med.* 2021 Feb 12;10(4):733. doi: 10.3390/ jcm10040733.
16. Myachikova V, Moiseeva O, Konradi A, et al. A retrospective analysis of colchicine in combination with NSAIDs therapy in patients with systemic form of adult-onset Still disease with serositis. *Clin Exp Rheumatol.* 2022 Sep; 40(8):1474-1479. doi: 10.55563/clinexprheumatol/1o41c8.
17. Asano T, Furuya MY, Sato S, et al. Adding colchicine to immunosuppressive treatments; a potential option for biologics-refractory adult-onset Still's disease. *BMC Res Notes.* 2018 May 21;11(1):320. doi: 10.1186/s13104-018-3420-8.
18. Ou-Yang LJ, Tang KT. A case of adult onset Still's disease with mutations of the MEFV gene who is partially responsive to colchicine. *Medicine (Baltimore).* 2018 Apr; 97(15):e0333. doi: 10.1097/MD.00000000000 10333.
19. Rao S, Shi W. A case of adult-onset Still's disease accompanied with pulmonary tuberculosis successfully treated with colchicine. *Postepy Dermatol Alergol.* 2021 Oct;38(5):912-915. doi: 10.5114/ada.2021.110105.
20. Мячикова ВЮ, Маслянский АЛ, Гайдукова ИЗ и др. Трудности диагностики и лечения болезни Стилла взрослых, протекавшей с экссудативным перикардитом в качестве ведущего клинического проявления. Современная ревматология. 2016; 10(1):31-36.
[Myachikova VYu, Maslyanskii AL, Gaidukova IZ, et al. Difficulties in diagnosis and treatment of adult-onset Still's disease concurrent with pericardial effusion as a leading clinical manifestation. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal.* 2016;10(1):31-36. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2016-1-31-36.
21. Mehta BY, Ibrahim S, Briggs W, Efthimiou P. Racial/Ethnic variations in morbidity and mortality in Adult Onset Still's Disease: An analysis of national dataset. *Semin Arthritis Rheum.* 2019 Dec;49(3):469-473. doi: 10.1016/ j.semarthrit.2019.04.004.
22. Sakata N, Shimizu S, Hirano F, Fushimi K. Epidemiological study of adult-onset Still's disease using a Japanese administrative database. *Rheumatol Int.* 2016 Oct;36(10): 1399-405. doi: 10.1007/s00296-016-3546-8.

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
15.10.2023/08.12.2023/11.12.2023

Заявление о конфликте интересов / Conflict of Interest Statement

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

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. №1021051302580-4PK.

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.

Зоткина К.Е. https://orcid.org/0000-0002-8188-1289
Торгашина А.В. https://orcid.org/0000-0001-8099-2107
Мячикова В.Ю. https://orcid.org/0000-0002-7590-742X
Маслянский А.Л. https://orcid.org/0000-0003-2427-4148

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ / ORIGINAL INVESTIGATIONS

Особенности фармакотерапии больных ревматоидным артритом, ассоциированным с интерстициальным заболеванием легких

Гордеев А.В.[1], Галушко Е.А.[1], Матьянова Е.В.[1], Пожидаев Е.В.[1], Зоткин Е.Г.[1], Лила А.М.[1,2]

[1]ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва; [2]кафедра ревматологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва

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

***Цель** исследования – сравнительное изучение особенностей фармакотерапии ревматоидного артрита (РА) при наличии и отсутствии интерстициального заболевания легких (ИЗЛ).*

***Материал и методы.** В исследование включено 1034 больных с активным РА, соответствовавших критериям ACR/EULAR 2010 г. Пациенты были распределены в две группы: с ИЗЛ по данным компьютерной томографии легких высокого разрешения (n=82) и без ИЗЛ, а также без иных вариантов хронической обструктивной болезни легких, включая бронхиальную астму (исключены 52 пациента; n=900). На основании медицинской документации, архивных историй болезни и анамнеза была создана «лекарственная карта» всех этапов фармакотерапии пациентов с активным РА. Для оценки профиля и тяжести сопутствующей патологии использовался кумулятивный индекс заболеваний (CIRS).*

***Результаты и обсуждение.** Основные показатели активности РА у пациентов двух групп были сопоставимы, но в группе с ИЗЛ выявлены большее число сопутствующих заболеваний (p<0,0001) и большее значение индекса мультиморбидности CIRS (p<0,0001). Наличие ИЗЛ не влияло на частоту назначения, суммарную длительность приема и максимальную дозу глюкокортикоидов (ГК) (p<0,05). Средняя доза ГК в группе с ИЗЛ была статистически значимо выше (p=0,008). Эти пациенты реже использовали базисные противовоспалительные препараты (БПВП): метотрексат (p=0,04), лефлуномид (p=0,02) и сульфасалазин (p=0,03), но значимо чаще – гидроксихлорохин (p=0,02) при сопоставимой суммарной длительности приема каждого препарата. Больные РА с ИЗЛ и без ИЗЛ получали генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) и таргетные синтетические базисные противовоспалительные препараты (тсБПВП) в 62,2 и 59,6% случаев соответственно (p<0,05). При этом больные без ИЗЛ имели опыт приема большего числа разных ГИБП/тсБПВП (p=0,03). В группе с ИЗЛ больные чаще получали анти-В-клеточную терапию (p<0,0001) и значимо реже – препараты других классов: ингибиторы фактора некроза опухоли α (p<0,0001) и интерлейкина 6 (p=0,01), блокатор костимуляции Т-лимфоцитов (p=0,04), а также ингибиторы Янус-киназ (p=0,001). Больные с ИЗЛ к началу терапии ГИБП/тсБПВП были статистически значимо старше (<0,0001), а длительность периода от дебюта РА до начала терапии ГИБП/тсБПВП оказалась сопоставимой в двух группах (p<0,05).*

***Заключение.** Выявленные особенности фармакотерапии в группе с ИЗЛ (частота применения, выбор и доза ГК, БПВП, ГИБП и тсБПВП), вероятно, связаны, с одной стороны, с наличием ИЗЛ, а с другой – с особенностями сопутствующей патологии и более старшим возрастом, поскольку активность РА у пациентов при наличии и отсутствии ИЗЛ была сопоставимой.*

***Ключевые слова:** ревматоидный артрит; интерстициальное заболевание легких; мультиморбидность; базисные противовоспалительные препараты; генно-инженерные биологические препараты; глюкокортикоиды; фармакотерапия.*

Контакты:** Андрей Викторович Гордеев; **avg@yandex.ru

***Для ссылки:** Гордеев АВ, Галушко ЕА, Матьянова ЕВ, Пожидаев ЕВ, Зоткин ЕГ, Лила АМ. Особенности фармакотерапии больных ревматоидным артритом, ассоциированным с интерстициальным заболеванием легких. Современная ревматология. 2024;18(1): 54–61. **DOI:** 10.14412/1996-7012-2024-1-54-61*

Peculiarities of pharmacotherapy of patients with rheumatoid arthritis associated with interstitial lung disease

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]

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

[1]34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia; [2]2/1, Barrikadnaya Street, Build. 1, Moscow 125993, Russia

***Objective:** a comparative study of the peculiarities of pharmacotherapy of rheumatoid arthritis (RA) in presence and in absence of interstitial lung disease (ILD).*

Material and methods. *The study included 1034 patients with active RA who met the 2010 ACR/EULAR criteria. Patients were divided into two groups: with ILD according to high-resolution computed tomography of the lungs (n=82) and without ILD or other types of chronic obstructive pulmonary diseases, including bronchial asthma (52 patients excluded; n=900). Based on medical documentation, archived medical records and medical history, a "drug card" was created for all stages of pharmacotherapy of patients with active RA. The Cumulative Illness Index Score (CIRS) was used to assess the profile and severity of comorbidities.*

Results and discussion. *The main indicators of RA activity in the patients of the two groups were comparable, but a greater number of comorbidities (p<0.0001) and a higher value of the CIRS multimorbidity index (p<0.0001) were found in the group with ILD. The presence of ILD had no influence on the frequency of prescription, the total duration of use and the maximum dose of glucocorticoids (GC) (p<0.05). The average dose of GC was statistically significantly higher in the group with ILD (p=0.008). These patients were taking disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs): methotrexate (p=0.04), leflunomide (p=0.02) and sulfasalazine (p=0.03), less frequently, but they took hydroxychloroquine significantly more frequently (p=0.02) with a comparable total duration of use of each medication. RA patients with ILD and without ILD received biologic DMARDs (bDMARDs) and targeted synthetic DMARDs (tsDMARDs) in 62.2 and 59.6% of cases, respectively (p<0.05). At the same time, patients without ILD had experience of taking a greater number of different bDMARDs/tsDMARDs (p=0.03). In the group with ILD, patients more frequently received anti-B-cell therapy (p<0.0001) and significantly less frequently drugs of other classes: tumour necrosis factor α inhibitors (p<0.0001) and interleukin 6 inhibitors (p=0.01), T-cell costimulation blocker (p=0.04) and Janus kinase inhibitors (p=0.001). Patients with ILD were statistically significantly older at the start of bDMARD/tsDMARD therapy (p<0.0001), and the period from the onset of RA to the start of bDMARD/tsDMARD therapy was comparable in both groups (p<0.05).*

Conclusion. *The observed peculiarities of pharmacotherapy in the group with ILD (frequency of use, choice and dose of GC, DMARDs, biologics and tsDMARDs) are probably related to the presence of ILD on the one hand and to the characteristics of concomitant pathology and older age on the other, as the activity of RA was comparable in our patients with and without ILD.*

Keywords: *rheumatoid arthritis; interstitial lung disease; multimorbidity; disease-modifying antirheumatic drugs; biologic disease-modifying antirheumatic drugs ; glucocorticoids; pharmacotherapy.*

Contact: *Andrey Victorovich Gordeev;* ***avg@yandex.ru***

For reference: *Gordeev AV, Galushko EA, Matyanova EV, Pozhidaev EV, Zotkin EG, Lila A.M. Peculiarities of pharmacotherapy of patients with rheumatoid arthritis associated with interstitial lung disease. Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal. 2024;18(1): 54–61.* ***DOI:*** *10.14412/1996-7012-2024-1-54-61*

Ревматоидный артрит (РА) – хроническое ревматическое заболевание, характеризующееся прогрессирующим поражением суставов и широким спектром внесуставных проявлений, которые могут привести к стойкой инвалидности и более высокой смертности этой категории больных по сравнению с общей популяцией [1, 2]. В целом РА все еще трудно поддается лечению и, как правило, требует пожизненной терапии, но возможности современной стратегии «Лечение до достижения цели» (Treat-to-Target, T2T) и создание более эффективных препаратов обеспечили значительный прогресс в терапии собственно суставного поражения со снижением активности заболевания, торможением деструкции суставов, уменьшением функциональной недостаточности [1, 3]. Однако успехи терапии суставной патологии не распространяются в полной мере на ассоциированные с РА системные проявления и органные поражения, в частности на различные варианты интерстициального заболевания легких (ИЗЛ) [4–6].

ИЗЛ является крайне серьезным внесуставным проявлением РА и может обусловливать повышение смертности [5, 6]. Больные РА имеют в 3–4 раза более высокий риск развития ИЗЛ по сравнению с общей популяцией [7]. В зависимости от возраста, длительности болезни и продолжительности наблюдения частота выявления ИЗЛ при РА колеблется от 4 до 8% [7, 8]. Учитывая тесную связь активности РА с риском развития и прогрессирования ИЗЛ, первоочередной задачей профилактики/лечения ИЗЛ является выбор адекватной противовоспалительной фармакотерапии, желательно с применением стратегии T2T [9]. Однако до сих пор не существует основанной на доказательствах, эффективной терапии ИЗЛ при РА, и лишь ограниченные данные подтверждают целесообразность назначения иммуносупрессивных препаратов при аутоиммунном ИЗЛ [10, 11]. Более того, в рамках стратегии T2T принципы адекватной фармакотерапии ассоциированного с РА ИЗЛ до конца не разработаны [12–14].

Глюкокортикоиды (ГК) обычно используются для экстренного лечения обострения ИЗЛ у больных РА [15], при этом доказательства их эффективности при длительном применении у таких пациентов отсутствуют [16, 17]. Несмотря на существовавшие ранее опасения, появляются подтверждения того, что метотрексат (МТ) может быть эффективен и должен использоваться как часть стратегии лечения ИЗЛ при РА [9]. Предварительные данные указывают на то, что абатацепт, ритуксимаб и тоцилизумаб могут применяться как возможные варианты относительно эффективной терапии ИЗЛ при РА, обеспечивающей стабилизацию или улучшение течения ИЗЛ [9, 15, 16], в отличие от ингибиторов фактора некроза опухоли α (иФНОα), назначение которых данной категории пациентов крайне нежелательно и, более того, относительно противопоказано [17, 18].

Вместе с тем все обозначенные положительные и негативные стороны препаратов, используемых в терапии РА в целом и РА с ИЗЛ в частности, невозможно отделить от жестких ограничений, связанных с особенностями как реальной клинической практики, так и конкретного больного: возраст, сопутствующие заболевания, переносимость терапии и приверженность тем или иным препаратам [19]. Подобные ограничения, как и само наличие ИЗЛ, способны формировать особую категорию пациентов с труднолечимым (Difficult-to-Treat, D2T) РА [19, 20].

Цель исследования – сравнительное изучение особенностей фармакотерапии РА у пациентов, имеющих и не имеющих ИЗЛ.

Материал и методы. В анализ включено 1034 госпитализированных в стационар больных с активным РА, соответствовавших критериям ACR/EULAR (American College of

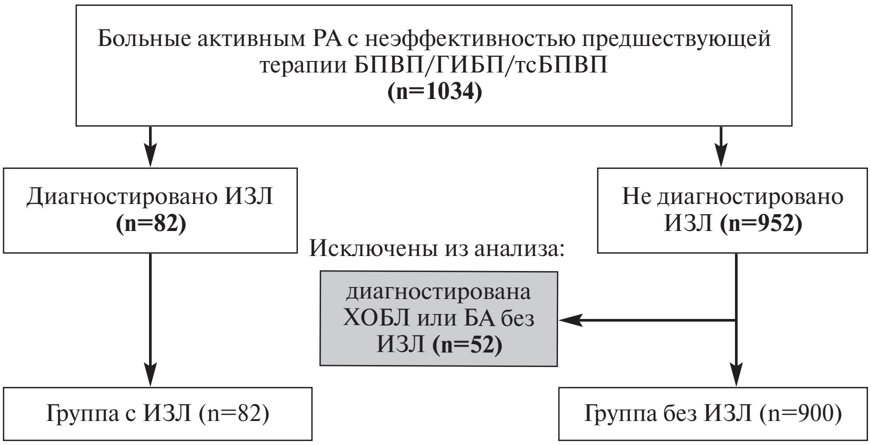


Схема формирования исследуемых групп
Scheme of study groups formation

Rheumatology / European Alliance of Associations for Rheumatology) 2010 г. и нуждавшихся в назначении/возобновлении/смене генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) или таргетных синтетических базисных противовоспалительных препаратов (тсБПВП). Всем пациентам проводилось общепринятое клинико-инструментальное обследование [21]. Для определения воспалительной активности РА вычислялись индексы DAS28-СОЭ, DAS28-СРБ, CDAI (Clinical Disease Activity Index), SDAI (Simplified Disease Activity Index). Вариант D2T РА выделяли согласно критериям EULAR [22]. Больные с активным РА были распределены в две группы – группу с ИЗЛ, подтвержденным при компьютерной томографии легких высокого разрешения (n=82), и группу без ИЗЛ, а также без иных вариантов хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), включая бронхиальную астму (БА), при этом исключены 52 пациента (n=900). Эта группа формировалась с использованием диагностического алгоритма, который был предложен для скрининга и оценки наличия ИЗЛ, ассоциированного с РА, и направлен на обнаружение одышки при физической нагрузке или кашля, хрипов в легких и/или симптома «барабанных палочек» [4]. По данным медицинской документации, архивных историй болезни и анамнеза была создана «лекарственная карта» всех этапов фармакотерапии пациентов с активным РА. Схема формирования изучаемых групп представлена на рисунке. Для оценки профиля и тяжести сопутствующей патологии как возможного фактора, способного влиять на выбор фармакотерапии РА, использовался кумулятивный индекс заболеваний (Cumulative Illness Rating Scale, CIRS) [19, 23].

Исследование было одобрено локальным этическим комитетом ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» (НИИР им. В.А. Насоновой). Все больные подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Статистическая обработка результатов проводилась общепринятыми методами параметрического и непараметрического анализа с помощью пакета программ Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США). При сравнении значительно различающихся дисперсных групп применялся критерий Фишера. Результаты представлены в виде среднего значения со стандартным отклонением (M±SD) и в виде медианы с интерквартильным интервалом (Me [25-й; 75-й перцентили]). Для сравнения групп с неправильным распределением признака применялся тест Манна–Уитни. Различия считались статистически значимыми при p<0,05.

Результаты. Больные с ИЗЛ были старше (p<0,0001), чем больные без ИЗЛ, при сравнимой длительности РА (от момента дебюта артрита), среди них было больше лиц мужского пола (отношение шансов, ОШ 1,9; 95% доверительный интервал, ДИ 1,2–3,3; p=0,01; табл. 1). В группе с ИЗЛ статистически значимо чаще встречались III рентгенологическая

Таблица 1. Характеристика больных РА (n=982)
Table 1. Characteristics of RA patients (n=982)

Показатель	Группа с ИЗЛ (n=82)	Группа без ИЗЛ (n=900)	p
Возраст, годы, M±SD	60,4±10,3	49,6±14,6	<0,0001
Мужчины/женщины, n (%)	23/59 (28/72)	150/750 (16,7/83,3)	0,01
Длительность РА, годы, Me [25-й; 75-й перцентили]	10 [6; 18]	10 [5; 17]	>0,05
РФ+, n (%)	78 (95,1)	691 (76,8)	0,002
АЦЦП+, n (%)	73 (89)	662 (73,6)	0,01
Рентгенологическая стадия РА, n (%):			
I	0	34 (3,8)	–
II	38 (46,3)	423 (47)	>0,05
III	29 (35,4)	225 (25)	0,04
IV	15 (19,3)	218 (24,2)	>0,05
Ревматоидные узелки, n (%)	30 (36,6)	203 (22,6)	0,004
Ревматоидные узелки в легких, n (%)*	6 (7,3)*	13 (1,4)*	0,003
D2T РА, n (%)	3 (3,7)	73 (8,1)	>0,05

*Процент рассчитан от числа больных с наличием ревматоидных узелков.

стадия РА (35,4%), а также позитивность по ревматоидному фактору (РФ; p=0,002) и антителам к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП; p=0,01).

Ревматоидные узелки, в том числе в легких, в группе с ИЗЛ имелись чаще, чем в группе без ИЗЛ (p=0,004), что подтверждено данными инструментальных исследований (p=0,003). Частота выявления синдрома Шегрена и D2T РА в обеих группах была сопоставима.

На момент включения в исследование активность РА по суммарным индексам в группах с ИЗЛ и без ИЗЛ была сопоставима (табл. 2), хотя отмечались существенные различия по числу припухших суставов (ЧПС) и продолжительности утренней скованности (p=0,03 и p=0,04 соответственно).

Анализ возможного воздействия (по CIRS) сопутствующей патологии на течение и фармакотерапию активного РА в сравниваемых группах больных выявил следующие закономерности (табл. 3). У больных РА с ИЗЛ по сравнению с пациентами без ИЗЛ наблюдались вовлечение в патологический процесс большего числа систем органов (p<0,0001), большая сумма баллов (p<0,0001) и более высокий индекс мультиморбидности CIRS (p<0,0001). Среднее значение индекса тяжести в группах было сопоставимо (p>0,05).

Были проанализированы все группы препаратов, использованные в фармакотерапии РА у пациентов, включенных в исследование: нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), ГК, синтетические БПВП (сБПВП), ГИБП и тсБПВП (табл. 4–7).

Частота приема НПВП и ГК в группах оказалась сопоставимой. В группе с ИЗЛ неселективные НПВП на момент включения в исследование использовались статистически значимо реже, чем в группе без ИЗЛ (ОШ 0,5; 95% ДИ 0,2–1; p=0,03).

Наличие ИЗЛ не оказывало влияния на частоту назначения, суммарную длительность приема и максимальную дозу ГК (см. табл. 5). Различия касались лишь средней дозы ГК. В группе с ИЗЛ она была статистически значимо выше (p=0,008).

Структура предшествующей терапии сБПВП в анализируемых группах различалась (см. табл. 6). Обращало на себя внимание, что больные с ИЗЛ реже (!) использовали МТ, чем пациенты без ИЗЛ (ОШ 0,4; 95% ДИ 0,1–0,9; p=0,04), лефлуномид (ОШ 0,6; 95% ДИ 0,4–0,9; p=0,02) и сульфасалазин (ОШ 0,6; 95% ДИ 0,4–0,95; p=0,03), но значимо чаще – гидроксихлорохин (ОШ 1,7; 95% ДИ 1,1–2,7; p=0,02) при сопоставимой суммарной длительности приема каждого препарата. При этом число разных сБПВП, применявшихся до включения в исследование, в обеих группах было сопоставимо. Отмена МТ (временная или окончательная) из-за подозрения на его неблагоприятное воздействие на легкие в группе с ИЗЛ наблюдалась статистически значимо чаще, чем в группе без ИЗЛ (ОШ 17,7; 95% ДИ 5,5–7,1; p<0,0001).

Пациенты с ИЗЛ и без ИЗЛ до включения в исследование получали ГИБП/тсБПВП в 62,2 и 59,6% случаев со-

Таблица 2. Показатели активности РА на момент включения в исследование (n=982)
Table 2. Indicators of RA activity at the time of inclusion in the study (n=982)

Показатель	Группа с ИЗЛ (n=82)	Группа без ИЗЛ (n=900)	p
ЧБС, Me [25-й; 75-й перцентили]	8 [6; 13]	9 [5; 13]	>0,05
ЧПС, Me [25-й; 75-й перцентили]	4 [2; 6]	5 [3; 8]	0,03
ОСЗБ по ВАШ, мм, M±SD	64±12,3	62,9±14,7	>0,05
СОЭ, мм/ч, Me [25-й; 75-й перцентили]	18 [10; 43]	21 [11; 46]	>0,05
СРБ, г/л, Me [25-й; 75-й перцентили]	6,4 [2,7; 23,3]	10 [2,5; 29,8]	>0,05
DAS28-СОЭ, M±SD	5,2±1,1	5,3±1,2	>0,05
DAS28-СРБ, M±SD	4,9±0,9	5±1,1	>0,05
CDAI, M±SD	26,8±8,8	27,8±10,1	>0,05
SDAI, M±SD	28,8±10	30,1±11,3	>0,05
Утренняя скованность, мин, Me [25-й; 75-й перцентили]	60 [30; 120]	70 [30; 180]	0,04

Примечание. ЧБС – число болезненных суставов; ОСЗБ – общая оценка состояния здоровья больным; ВАШ – визуальная аналоговая шкала.

Таблица 3. Оценка кумулятивного индекса CIRS (n=982), M±SD
Table 3. Estimation of the cumulative CIRS index (n=982), M±SD

Показатель	Группа с ИЗЛ (n=82)	Группа без ИЗЛ (n=900)	p
Число вовлеченных систем органов	6,4±2,1	4,6±2,1	<0,0001
Сумма баллов	12,1±3,9	8,3±3,5	<0,0001
Индекс тяжести	1,9±0,3	1,9±0,4	p>0,05
Индекс CIRS	5,1±0,9	3,9±0,9	<0,0001

Таблица 4. Фармакотерапия НПВП (n=982), n (%)
Table 4. Pharmacotherapy with NSAIDs (n=982), n (%)

Показатель	Группа с ИЗЛ (n=82)	Группа без ИЗЛ (n=900)	p
ННВП не назначались	31 (37,8)	252 (28)	Н/з
НПВП назначались	51 (62,2)	648 (72)	Н/з
Неселективные НПВП	9 (11)	178 (19,8)	Н/з
Селективные НПВП	45 (54,9)	503 (55,9)	Н/з

Примечание. Здесь и в табл. 5: н/з – различия незначимы.

Таблица 5. Фармакотерапия ГК (n=982)
Table 5. Pharmacotherapy with GCs (n=982)

Показатель	Группа с ИЗЛ (n=82)	Группа без ИЗЛ (n=900)	p
ГК не назначались, n (%)	68 (82,9)	717 (79,7)	Н/з
Максимальная доза ГК в анамнезе, мг/сут, Me [25-й; 75-й перцентили]	10 [5; 15]	10 [5; 15]	Н/з
Средняя доза ГК, мг/сут, M±SD	8,2±3,8	6,7±3,7	p=0,008
Суммарная длительность предыдущей терапии ГК, мес, Me [25-й; 75-й перцентили]	42 [9; 96]	33 [12; 88]	Н/з

ответственно (p<0,05), при этом больные без ИЗЛ имели опыт приема большего числа разных ГИБП/тсБПВП (p=0,03).

Больные с ИЗЛ ранее чаще получали анти-В-клеточную терапию, чем пациенты без ИЗЛ (см. табл. 7; ОШ 10,1; 95% ДИ 4,6–22,1; p<0,0001) и значимо реже – иФНОα (ОШ 0,2; 95% ДИ 0,1–0,4; p<0,0001), ингибиторы ИЛ6 (иИЛ6; ОШ 0,4; 95% ДИ 0,2–0,9; p=0,01), блокатор костимуляции Т-лимфоцитов абатацепт (ОШ 0,4; 95% ДИ 0,1–1,1; p=0,04), а также ингибиторы Янус-киназ (иJAK; ОШ 0,2; 95% ДИ 0,03–0,7; p=0,001). К началу терапии ГИБП/тсБПВП больные с ИЗЛ были значимо старше (p<0,0001) при сопоставимой длительности периода от дебюта РА до начала терапии ГИБП/тсБПВП в двух группах.

Обсуждение. Результаты исследования показали, что в российской популяции больных с активным РА, госпитализированных в специализированный ревматологический стационар, ИЗЛ встречается преимущественно у лиц старшего возраста, мужского пола, серопозитивных как по РФ, так и по АЦЦП, что полностью согласуется с данными зарубежных авторов [13, 24]. Нами были проанализированы все группы лекарственных препаратов, использованные в фармакотерапии РА у пациентов, включенных в исследование: НПВП, ГК, сБПВП, ГИБП и тсБПВП.

Хронический и неуклонно прогрессирующий характер РА, который сопровождается развитием необратимых изменений не только суставов, но и систем органов, в том числе ИЗЛ, делает актуальным выбор оптимальной тактики ведения больных, позволяющей полностью реализовать терапевтический потенциал имеющихся на сегодня препаратов. Весьма существенные, а порой и непреодолимые сложности при выборе подобной терапии у больных РА с ИЗЛ могут быть обусловлены пожилым возрастом [25] и мультиморбидностью, часто сопровождающей РА [19, 20], что подтверждают и результаты настоящего исследования. Нельзя исключить, что у наших пациентов сочетание пожилого возраста с ИЗЛ и большим числом сопутствующих заболеваний оказало непосредственное влияние на выбор и продолжительность использования тех или иных противоревматических препаратов. Показано, что у больных РА с увеличением возраста на каждые 10 лет риск развития ИЗЛ возрастает на 59,9% [26].

Во всем мире, в том числе в России [20], для подавления воспалительной активности РА неоправданно широко назначаются в первую очередь ГК [17], которые на ранних этапах лечения позволяют быстро устранять явления артрита. Однако продолжительная гормональная терапия, особенно высокими дозами, связана с повышенным риском развития неблагоприятных реакций, включая ИЗЛ [27]. В то же время доказательства эффективности ГК в отношении собственно ИЗЛ у больных РА отсутствуют [9]. У наших больных РА с ИЗЛ гормональная терапия была, скорее, «традиционно» стереотипной для РА в целом и характеризовалась частым назначением и необоснованно длительным применением ГК в средних дозах. При этом наличие ИЗЛ не влияло на частоту назначения, суммарную длительность использования и максимальную дозу ГК. По мнению других исследователей, кумулятивная доза ГК не оказывает значимого воздействия на 5-летнее прогрессирование ИЗЛ при РА [25].

Таблица 6. Фармакотерапия сБПВП (n=982)
Table 6. Pharmacotherapy with synthetic DMARDs (n=982)

Показатель	Группа с ИЗЛ (n=82)	Группа без ИЗЛ (n=900)	p
Число сБПВП в анамнезе, M±SD	2,7±0,9	2,7±1	>0,05
МТ:			
n (%)	76 (92,7)	875 (97,2)	0,04
суммарная длительность приема, мес, Me [25-й; 75-й перцентили]	36 [4; 106]	35 [12; 89]	>0,05
отмена в связи с подозрением на токсическое действие на легкие, n (%)*	7 (9,2)*	5 (0,6)*	<0,0001
Лефлуномид:			
n (%)	48 (58,5)	640 (71,1)	0,02
суммарная длительность приема, мес, Me [25-й; 75-й перцентили]	7 [3; 21]	12 [4; 31,5]	>0,05
Сульфасалазин:			
n (%)	33 (40,2)	475 (52,8)	0,03
суммарная длительность приема, мес, Me [25-й; 75-й перцентили]	6 [3; 30]	9 [3; 23]	>0,05
Гидроксихлорохин:			
n (%)	40 (48,8)	319 (35,4)	0,02
суммарная длительность приема, мес, Me [25-й; 75-й перцентили]	9 [2; 29]	8 [3; 21]	>0,05

*Процент рассчитан от числа больных, получавших МТ.

Таблица 7. Фармакотерапия ГИБП и тсБПВП (n=982)
Table 7. Pharmacotherapy with bDMARDs and tsDMARDs (n=982)

Показатель	Группа с ИЗЛ (n=82)	Группа без ИЗЛ (n=900)	p
Возраст начала терапии ГИБП/тсБПВП, годы, M±SD	58±10,5	47±15,1	<0,0001
Период от дебюта РА до назначения ГИБП/тсБПВП, годы, Me [25-й; 75-й перцентили]	8 [3; 15]	7 [3; 13,5]	>0,05
Длительность терапии ГИБП/тсБПВП, годы, Me [25-й; 75-й перцентили]	1 [0; 3]	1 [0; 4]	>0,05
Ранее не получали ГИБП/тсБПВП, n (%)	31 (37,8)	364 (40,4)	>0,05
Имели опыт приема ГИБП/тсБПВП, n (%)	51 (62,2)	536 (59,6)	>0,05
Число ГИБП/тсБПВП в анамнезе, Me [25-й; 75-й перцентили]	1 [1; 1]	1 [1; 2]	0,03
Препараты, n (%):			
иФНОα	11 (13,4)	407 (45,2)	<0,0001
иИЛ6	6 (7,3)	153 (17)	0,01
анти-В-клеточные препараты	75 (91,5)	464 (51,6)	<0,0001
блокатор костимуляции Т-лимфоцитов	4 (4,9)	103 (11,4)	0,04
иJAK	2 (1,2)	119 (13,2)	0,001

Результаты настоящего исследования позволяют предположить, что как в нашей стране, так и за рубежом принцип T2T пока не получил широкого распространения и подбор адекватной терапии занимает слишком много времени. Период от начала заболевания до назначения первого ГИБП у больных РА с ИЗЛ, госпитализированных в НИИР им. В.А. Насоновой, составлял от 3 до 15 (!) лет. При этом МТ изначально назначался подавляющему числу пациентов с РА (при РА с ИЗЛ – реже), но в дальнейшем, при неудовлетворительных результатах терапии, для ее коррекции использовались не ГИБП, а сБПВП (в среднем около 3 препаратов). По-видимому, имевшие место до сегодняшнего дня неопределенность и даже настороженность в отношении роли МТ в индукции и поддержании ИЗЛ у больных РА, а также сомнения в эффективности этого препарата при РА с ИЗЛ распространились и на другие группы сБПВП, которые ранее назначались нашим пациентам с ИЗЛ. Исследование показало, что эти пациенты реже, чем больные без ИЗЛ, использовали МТ, лефлуномид и сульфасалазин, но значимо чаще – гидроксихлорохин при сопоставимой суммарной длительности приема каждого препарата. Аналогичные тенденции применения сБПВП при РА с ИЗЛ наблюдаются не только в России [16, 17]. Сегодня уже очевидно, что отношение к назначению МТ при РА с ИЗЛ должно быть пересмотрено. Терапия МТ не вызывает развития, прогрессирования и обострения ИЗЛ при РА [9, 25, 28], к тому же она может способствовать замедлению сроков дебюта ИЗЛ [29]. Более редкое использование лефлуномида российскими ревматологами у больных РА с ИЗЛ можно только приветствовать, поскольку, с одной стороны, это совпадает с мировыми тенденциями [17], а с другой – ассоциируется с повышенным риском развития и прогрессирования пневмонита/альвеолита у больных РА [30]. Следует, однако, отметить, что не все исследователи разделяют точку зрения о возможности индуцированного лефлуномидом прогрессирования ИЗЛ [25].

Прежде чем обсудить особенности фармакотерапии РА с ИЗЛ с помощью ГИБП и тсБПВП, уточним, чем отличается течение РА с ИЗЛ от течения РА без ИЗЛ у больных, включенных в наше исследование. В первую очередь это возраст, пол, значимо бо́льшая частота сопутствующих заболеваний, ревматоидных узелков, в том числе в легких, а также позитивность по РФ и АЦЦП. И все эти отличия наблюдаются на фоне *сходной* длительности и активности артрита как при наличии, так и при отсутствии ИЗЛ. Другими словами, при выборе тех или иных ГИБП и тсБПВП следует, с одной стороны, учитывать наличие ИЗЛ, а с другой – имеющиеся доказательства полезности/безвредности их использования в терапии этого системного проявления РА [9, 14, 24, 31–33]. В качестве противопоказаний целесообразно рассматривать пожилой возраст пациентов и имеющуюся мультиморбидную нагрузку на организм [19, 20].

В целом в нашей стране подходы к терапии РА с ИЗЛ и ранее, и сегодня [9] отражают некоторые общемировые тенденции и накопленный опыт лечения этого грозного проявления РА. Результаты настоящего исследования показали, что в России больные РА с ИЗЛ значимо чаще (в 62,2% случаев) получали ГИБП, хотя и использовали меньшее число разных препаратов этой группы по сравнению с больными РА без ИЗЛ. Очевидным лидером по частоте назначения и препаратом выбора у наших пациентов с ИЗЛ являлся ритуксимаб, поскольку он продемонстрировал отчетливую тенденцию к лучшей выживаемости пациентов и замедлению прогрессирования легочного поражения [32]. Вместе с тем наше исследование выявило, что, к сожалению, другие классы ГИБП (иИЛ6 и блокатор костимуляции Т-лимфоцитов) и тсБПВП, доказавшие свое положительное действие при РА с ИЗЛ [31, 33, 34], используются отечественными ревматологами при этом субтипе РА значимо реже. Возможно, но уже к счастью, аналогичная ситуация имеет место и с иФНОα, которые при РА с ИЗЛ следует назначать с осторожностью [9], поскольку ИЗЛ считается относительным противопоказанием к их применению [11, 18].

Заключение. Выявленные особенности фармакотерапии больных РА с ИЗЛ, включая частоту применения, выбор и дозы ГК, БПВП, ГИБП и тсБПВП, вероятно, связаны, с одной стороны, с наличием ИЗЛ, а с другой – с большой мультиморбидной нагрузкой и более старшим возрастом пациентов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. 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.
2. Finckh A, Gilbert B, Hodkinson B, et al. Global epidemiology of rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2022 Oct;18(10):591-602. doi: 10.1038/s41584-022-00827-y. Epub 2022 Sep 6.
3. Smolen JS, Aletaha D, Bijlsma JW et al. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis*. 2010 Apr;69(4):631-7. doi: 10.1136/ard.2009.123919. Epub 2010 Mar 9.
4. 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.
5. Hyldgaard C, Ellingsen T, Hilberg O. Rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: clinical characteristics and predictors of mortality. *Respiration*. 2019;98(5): 455-460. doi: 10.1159/000502551. Epub 2019 Oct 9.
6. Spagnolo P, Lee JS, Sverzellati N. The lung in rheumatoid arthritis: focus on interstitial lung disease. *Arthritis Rheumatol*. 2018 Oct;70(10):1544-1554. doi: 10.1002/art.40574. Epub 2018 Sep 4.
7. Sparks JA, Jin Y, Cho SK. Prevalence, incidence and cause-specific mortality of rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease among older rheumatoid arthritis patients. *Rheumatology (Oxford)*. 2021 Aug 2; 60(8):3689-3698. doi: 10.1093/rheumatology/keaa836.
8. Samhouri BF, Vassallo R, Achenbach SJ. Incidence, risk factors, and mortality of clinical and subclinical rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: a population-based cohort. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2022 Dec;74(12):2042-2049. doi: 10.1002/acr.24856. Epub 2022 Aug 10.
9. Насонов ЕЛ, Ананьева ЛП, Авдеев СН. Интерстициальные заболевания легких при ревматоидном артрите: мультидисциплинарная проблема ревматологии и пульмонологии. Научно-практическая ревматология. 2022;60(6):1.
[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):1. (In Russ.)].
10. Fischer A, Distler J. Progressive fibrosing interstitial lung disease associated with systemic autoimmune diseases. *Clin Rheumatol*. 2019 Oct;38(10):2673-2681. doi: 10.1007/s10067-019-04720-0. Epub 2019 Aug 19.
11. Diesler R, Cottin V. Pulmonary fibrosis associated with rheumatoid arthritis: From pathophysiology to treatment strategies. *Expert Rev Respir Med*. 2022 May;16(5):541-553. doi: 10.1080/17476348.2022.2089116. Epub 2022 Jun 29.
12. Akiyama M, Kaneko Y. Pathogenesis, clinical features, and treatment strategy for rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Autoimmun Rev*. 2022 May;21(5): 103056. doi: 10.1016/j.autrev.2022.103056. Epub 2022 Feb 1.
13. 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.
14. England BR, Hershberger D. Management issues in rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Curr Opin Rheumatol*. 2020 May;32(3):255-263. doi: 10.1097/BOR.0000000000000703.
15. Fragoulis GE, Nikiphorou E, Larsen J, et al. Methotrexate-associated pneumonitis and rheumatoid arthritis-interstitial lung disease: current concepts for the diagnosis and treatment. Front Med (Lausanne). 2019 Oct 23:6:238. doi: 10.3389/fmed.2019.00238. eCollection 2019.
16. Krüger K. Interstitial lung disease (ILD) – when and how to treat. *Z Rheumatol*. 2020 Oct;79(8):780-781. doi: 10.1007/s00393-020-00829-9.
17. Albrecht K, Strangfeld A, Marschall U. Interstitial lung disease in rheumatoid arthritis: incidence, prevalence and related drug prescriptions between 2007 and 2020. *RMD Open*. 2023 Jan;9(1):e002777. doi: 10.1136/rmdopen-2022-002777.
18. Huang Y, Lin W, Chen Z, et al. Effect of tumor necrosis factor inhibitors on interstitial lung disease in rheumatoid arthritis: Angel or demon? *Drug Des Devel Ther*. 2019 Jul 1;13: 2111-2125. doi: 10.2147/DDDT.S204730. eCollection 2019.
19. 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
20. Гордеев АВ, Матьянова ЕВ, Олюнин ЮА и др. Труднолечимый ревматоидный артрит (difficult-to-treat RA) в клинической практике ревматологического стационара. Первый взгляд. Современная ревматология. 2022;16(2):13-20.
[Gordeev AV, Matyanova EV, Olyunin YuA, et al. Difficult-to-treat rheumatoid arthritis in the clinical practice of a rheumatological hospital. First look. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2022;16(2): 13-20. (In Russ.)]. doi:10.14412/19967012-2022-2-13-20
21. Насонов ЕЛ. Фармакотерапия ревматоидного артрита: российские и международные рекомендации. Научно-практическая ревматология. 2016;54(5): 557-571.
[Nasonov EL. Pharmacotherapy for rheumatoid arthritis: Russian and International guidelines. A pilot study. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya*. 2016;54(5):557-571. (In Russ.)].
22. Nagy G, Roodenrijs NMT, Welsing PM, et al. EULAR definition of difficult-to-treat rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2021 Jan;80(1):31-5. doi: 10.1136/annrheumdis 2020-217344.
23. Miller MD, Paradis CF, Houck PR, et al. Rating chronic medical illness burden in geropsychiatric practice and research: application of the Cumulative Illness Rating Scale. *Psychiatry Res*. 1992 Mar;41(3):237-48. doi: 10.1016/0165-1781(92)90005
24. 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.
25. Chen J, Chen Y, Liu D, et al. Predictors of long term prognosis in rheumatoid arthritis related interstitial lung disease. *Sci Rep*. 2022 Jun 8;12(1):9469. doi: 10.1038/s41598-022-13474-w.
26. Zhang Y, Li H, Wu N, et al. Retrospective study of the clinical characteristics and risk factors of rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Clin Rheumatol*. 2017 Apr;36(4):817-823. doi: 10.1007/s10067-017-3561-5. Epub 2017 Feb 12.
27.Kronzer VL, Huang W, Dellaripa PF, et al. Lifestyle and clinical risk factors for incident rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *J Rheumatol*. 2021 May;48(5): 656-663. doi: 10.3899/jrheum.200863. Epub 2020 Nov 15.
28. Li L, Liu R, Zhang Y, et al. A retrospective study on the predictive implications of clinical characteristic and therapeutic management in patients with rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Clin Rheumatol*. 2020 May;39(5):1457-1470. doi: 10.1007/s10067-019-04846-1. Epub 2019 Dec 19.
29. Kiely P, Busby AD, Nikiphorou E, et al. Is incident rheumatoid arthritis interstitial lung disease associated with methotrexate treatment? Results from a multivariate analysis in the ERAS and ERAN inception cohorts. *BMJ Open*. 2019 May 5;9(5):e028466. doi: 10.1136/bmjopen-2018-028466.
30. Conway R, Low C, Coughlan RJ, et al. Leflunomide use and risk of lung disease in rheumatoid arthritis: A systematic literature review and metaanalysis of randomized controlled trials. *J Rheumatol*. 2016 May;43(5): 855-60. doi: 10.3899/jrheum.150674. Epub 2016 Mar 15.

31. Cassone G, Manfredi A, Vacchi C, et al. Treatment of rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: Lights and shadows. *J Clin Med*. 2020 Apr 10;9(4):1082. doi: 10.3390/jcm9041082.
32. Hadjinicolaou AV, Nisar MK, Bhagat S, et al. Non-infectious pulmonary complications of newer biological agents for rheumatic diseases – A systematic literature review. *Rheumatology (Oxford)*. 2011 Dec;50(12): 2297-305. doi: 10.1093/rheumatology/ker289. Epub 2011 Oct 22.
33. Nelson D, McLaughlin M, Östör A. Abatacept and its impact on interstitial lung disease: A systematic literature review. *Ann Rheumatic Dis*. 2015;74:1015. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-eular.2004
34. Tardella M, Di Carlo M, Carotti M, et al. A retrospective study of the efficacy of JAK inhibitors or abatacept on rheumatoid arthritis-interstitial lung disease. *Inflammopharmacology*. 2022 Jun;30(3):705-712. doi: 10.1007/s10787-022-00936-w. Epub 2022 Apr 24.

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
17.10.2023/05.12.2023/11.12.2023

Заявление о конфликте интересов / Conflict of Interest Statement

Статья подготовлена 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 article was prepared within the framework of a government assignment on 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
Зоткин Е.Г. https://orcid.org/0000-0002-4579-2836
Лила А.М. https://orcid.org/0000-0002-6068-3080

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ / ORIGINAL INVESTIGATIONS

Смешанное заболевание соединительной ткани с ювенильным началом: результаты одноцентрового ретроспективного исследования

Каледа М.И., Никишина И.П., Латыпова А.Н., Юдкина Н.Н., Верижникова Ж.Г., Шаповаленко А.Н., Пачкория Т.Н.

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

Смешанное заболевание соединительной ткани (СЗСТ) относится к категории очень редких системных аутоиммунных болезней, в практике детского ревматолога на его долю приходится 0,1–0,6% случаев. Для СЗСТ характерны широкий спектр клинических проявлений и высокая частота крайне неспецифических симптомов в дебюте с постепенным медленным формированием общей картины заболевания. Диагноз часто запаздывает и верифицируется уже на продвинутой стадии органных нарушений с развитием необратимых повреждений.

***Цель** исследования – в открытом одноцентровом сплошном ретроспективнои исследовании среди позитивных по антителам к рибонуклеопротеину (анти-РНП) больных выделить группу пациентов, соответствующих критериям СЗСТ, и проанализировать у них демографические, клинические и лабораторные особенности, а также терапию.*

***Материал и методы.** В исследование включены все позитивные по анти-РНП пациенты, госпитализированные в детское отделение ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» с 2019 по 2023 г. и соответствовавшие хотя бы одному из вариантов критериев СЗСТ (критерии Касукавы, Аларкона-Сеговии, Кана и Шарпа).*

***Результаты и обсуждение.** Критериям СЗСТ соответствовали 18 (56,25%, 17 девочек и 1 мальчик) из 32 пациентов, позитивных по анти-РНП. Наиболее часто больные подходили под комбинацию критериев – Шарпа и Кана (n=8) или Аларкона-Сеговии и Кана (n=8). Медиана возраста начала СЗСТ составила 12,2 [9,7; 13,9] года. Самыми частыми клиническими проявлениями были артрит (100%), различные поражения кожи (94,4%), синдром Рейно (88,9%), лимфаденопатия (72,2%), общеконституциональные нарушения (50%). Синдром Шегрена (СШ) диагностирован у 17 (94,4%) пациентов. У всех больных обнаружен антинуклеарный фактор (АНФ) 1/1280, а уровень анти-РНП составлял >200 Ед/мл. Встречались также антитела к двуспиральной ДНК (n=5), Ro- (n=4) и Sm- (n=5) антигенам. У 6 пациентов выявлен IgM ревматоидный фактор, у 10 – гипергаммаглобулинемия. Капилляроскопические изменения ногтевого ложа с преобладанием склеродермического типа обнаружены у 77,8% пациентов. Наиболее часто встречалось сочетание синдрома Рейно, артрита, СШ, лимфаденопатии и гипергаммаглобулинемии (50%).*

Все больные получали глюкокортикоиды, 9 – гидроксихлорохин, 8 – метотрексат, 3 – микофенолата мофетил, 1 – циклофосфан, 1 – азатиоприн. Генно-инженерный биологический препарат (ГИБП) был назначен 12 (66,7%) пациентам: 3 – ритуксимаб, 8 – абатацепт, 1 – белимумаб, при этом наблюдались приемлемый профиль безопасности и начальная эффективность.

***Заключение.** Большинство пациентов в исследовании соответствовали критериям Кана. Лишь 2 больных отвечали всем вариантам критериев, что указывает на необходимость использования комбинации критериев при подозрении на СЗСТ. Сочетание синдрома Рейно, артрита, СШ, лимфаденопатии и гипергаммаглобулинемии наблюдалось у половины больных с СЗСТ. Наличие синдрома Рейно, высокого титра АНФ у детей с ревматическими заболеваниями, особенно с полиморфной клинической картиной, требует включения СЗСТ в круг дифференцируемых состояний. Предварительные результаты свидетельствуют о безопасности применения ГИБП у детей с СЗСТ.*

***Ключевые слова:** смешанное заболевание соединительной ткани; антитела к рибонуклеопротеину; детский возраст.*
Контакты:** Мария Игоревна Каледа; **kaleda-mi@yandex.ru
***Для ссылки:** Каледа МИ, Никишина ИП, Латыпова АН, Юдкина НН, Верижникова ЖГ, Шаповаленко АН, Пачкория ТН. Смешанное заболевание соединительной ткани с ювенильным началом: результаты одноцентрового ретроспективного исследования. Современная ревматология. 2024;18(1):62–69. **DOI:** 10.14412/1996-7012-2024-1-62-69*

Mixed connective tissue disease with juvenile onset: results of a retrospective single-center study

Kaleda M.I., Nikishina I.P., Latypova A.N., Yudkina N.N., Verizhnikova Zh.G., Shapovalenko A.N., Pachkoria T.N.

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

Mixed connective tissue disease (MCTD) is one of the very rare systemic autoimmune diseases; it accounts for 0.1–0.6% of cases in pediatric rheumatologists' practices. MCTD is characterized by a broad spectrum of clinical manifestations and a high frequency of extremely unspecific symptoms at the onset, with the overall picture of the disease forming slowly and gradually. The diagnosis is often delayed and confirmed only at

an advanced stage of organ dysfunction with the development of irreversible changes.
Objective: *to identify a group of patients fulfilling the criteria for MCTD in an open, single-center, continuous retrospective study among anti-ribonucleoprotein (anti-RNP) antibody-positive patients and to analyze their demographic, clinical and laboratory characteristics and therapy.*
Material and methods. *All anti-RNP-positive patients admitted to the pediatric department of V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology from 2019 to 2023 and meeting at least one of the variants of the MCTD criteria (Kasukawa, Alarcyn-Segovia, Kahn and Sharp criteria) were included in the study.*
Results and discussion. *18 (56.25%, 17 girls and 1 boy) of 32 anti-RNP-positive patients fulfilled criteria for MCTD. Patients most frequently fulfilled a combination of criteria – Sharp and Kahn (n=8) or Alarcyn-Segovia and Kahn (n=8). The median age of onset of MCTD was 12.2 [9.7; 13.9] years. The most common clinical manifestations were arthritis (100%), various skin lesions (94.4 %), Raynaud's phenomenon (88.9%), lymphadenopathy (72.2%) and general constitutional disorders (50%). Sjögren's syndrome (SS) was diagnosed in 17 (94.4%) patients. All patients had antinuclear factor (ANF) 1/1280, and the anti-RNP level was >200 U/ml. There were also antibodies against double-stranded DNA (n=5), Ro- (n=4) and Sm- (n=5) antigens. An IgM rheumatoid factor was detected in 6 patients and hypergammaglobulinemia in 10 patients. Capillaroscopic changes in the nailfold with predominant scleroderma type were found in 77.8% of patients. The most common combination was of Raynaud's phenomenon, arthritis, SS, lymphadenopathy and hypergammaglobulinemia (50%).*
All patients received glucocorticoids, 9 – hydroxychloroquine, 8 – methotrexate, 3 – mycophenolate mofetil, 1 – cyclophosphamide, 1 – azathioprine. Biologic DMARDs (bDMARDs) were prescribed to 12 (66.7%) patients: 3 – rituximab, 8 – abatacept, 1 – belimumab, with an acceptable safety profile and initial efficacy.
Conclusion. *Most patients in the study met the Kahn criteria. Only 2 patients met all variants of the criteria, which indicates the need to use a combination of criteria when a MCTD is suspected. A combination of Raynaud's phenomenon, arthritis, SS, lymphadenopathy and hypergammaglobulinemia was observed in half of patients with MCTD. The presence of Raynaud's phenomenon and high ANF titer in children with rheumatic diseases, especially with a polymorphic clinical picture, requires the inclusion of MCTD in differential diagnosis. Preliminary results indicate the safety of the use of biologic drugs in children with MCTD.*

Keywords: *mixed connective tissue disease; antibodies against ribonucleoprotein; childhood.*
Contact: *Maria Igorevna Kaleda;* ***kaleda-mi@yandex.ru***
For reference: *Kaleda MI, Nikishina IP, Latypova AN, Yudkina NN, Verizhnikova ZhG, Shapovalenko AN, Pachkoria TN. Mixed connective tissue disease with juvenile onset: results of a retrospective single-center study. Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal. 2024;18(1):62–69.* ***DOI:*** *10.14412/1996-7012-2024-1-62-69*

Смешанное заболевание соединительной ткани (СЗСТ) – редкое системное аутоиммунное заболевание, для которого характерно сочетание наличия антител к рибонуклеопротеину (анти-РНП) в высоком титре и проявлений по меньшей мере двух из следующих заболеваний: системной красной волчанки (СКВ), дерматомиозита (ДМ)/полимиозита (ПМ), системной склеродермии (ССД) и ревматоидного артрита [1]. Большинство авторов описывают СЗСТ как самостоятельную нозологию [1–3], некоторые полагают, что она может представлять собой раннюю стадию четко очерченного системного заболевания соединительной ткани, например СКВ или ССД. Ряд авторов относит СЗСТ к одному из вариантов перекрестных синдромов [4]. СЗСТ не имеет уникальных клинических особенностей, и существуют значительные индивидуальные различия в его клинических проявлениях. По данным R. Gunnarsson и соавт. [5], в Норвегии заболеваемость СЗСТ составила 2,1 на 1 млн в год, распространенность – 3,8 на 100 тыс при ювенильном начале и 3,4 при дебюте после 18 лет, 76,9% больных были женщины. В этом исследовании у 10,2% пациентов диагноз СЗСТ верифицирован до 18 лет, медиана возраста дебюта – 13,0 [11,6; 14,4] лет. Однако авторы отмечают, что начальные проявления СЗСТ до 18 лет зафиксированы у большинства пациентов (17,7%) [5]. В целом СЗСТ относится к числу редких патологий с ювенильным началом, в практике детского ревматолога оно встречается, по разным данным, в 0,1–0,6% случаев [4, 6]. Для СЗСТ характерны широкий спектр разнообразных изменений и, как правило, высокая частота крайне неспецифических проявлений в дебюте с постепенным медленным формированием общей картины заболевания, поэтому диагноз часто запаздывает и верифицируется уже на продвинутой стадии органных нарушений, когда имеются необратимые повреждения [7]. Анти-РНП могут присутствовать и при других четко очерченных нозологиях, таких как СКВ, ССД, идиопатические воспалительные миопатии, синдром Шегрена (СШ), и в ряде случаев связаны с отдельными клиническими проявлениями, например со склеродермоподобными изменениями у пациентов с СКВ [8–10]. В настоящее время существует четыре варианта классификационных критериев СЗСТ (табл. 1) [11]. По данным R.J. Mier и соавт. [12], в педиатрической практике чаще применяются критерии Касукавы. Проблемы возникают не только при диагностике, но и при назначении лечения подобным пациентам, поскольку полноценные клинические рекомендации по терапии СЗСТ не разработаны [7]. Что касается эволюции СЗСТ, то, в исследовании S. Cappelli и соавт. [13] примерно через 9 лет после начала наблюдения почти 60% пациентов все еще соответствовали критериям Касукавы, у остальных 17,3% отмечалось прогрессирование до ССД и у 9,1% – до СКВ.

За 20 последние лет в англоязычной литературе опубликовано только четыре сообщения о СЗСТ у детей [4, 14–16]. Принимая во внимание сложности диагностики данной патологии в реальной клинической практике, изучение особенностей СЗСТ в детском возрасте представляется актуальной задачей.

Цель исследования – в открытом одноцентровом сплошном ретроспективном исследовании выделить среди больных, позитивных по анти-РНП, группу пациентов, соответствующих критериям СЗСТ, и проанализировать у них демографические, клинические и лабораторные особенности, а также терапию.

Таблица 1. Классификационные критерии СЗСТ [11]
Table 1. Classification criteria of the MCTD [11]

G.C. Sharp и соавт., 1972	D. Alarcyn-Segovia и M. Villareal, 1987	R. Kasukawa и соавт., 1987	M.F. Kahn и соавт., 1989
Большие критерии: 1) выраженный миозит; 2) поражение легких; 3) синдром Рейно или гипотония пищевода; 4) отечность пальцев или склеродактилия; 5) анти-РНП+, анти-Sm-	*Серологический критерий:* анти-РНП >1:1600	*1. Общие симптомы:* а) синдром Рейно; б) отечность пальцев *2. Анти-РНП+*	*1. Серологический критерий:* высокий уровень анти-РНП, соответствующий крапчатому АНФ, в титре >1:2000
Малые критерии: 1) алопеция; 2) лейкопения; 3) анемия; 4) плеврит: 5) перикардит; 6) артрит; 7) неврит тройничного нерва; 8) скуловая сыпь; 9) тромбоцитопения; 10) невыраженный миозит; 11) отечность кистей в анамнезе	*Клинические критерии:* а) отечность кистей; б) синовит; в) миозит; г) синдром Рейно; д) акросклероз с проксимальной склеродермией или без нее	*3. Симптомы* СКВ: а) полиартрит; б) аденопатия; в) скуловая сыпь; г) серозит; д) лейко-/тромбоцитопения ССД: а) склеродактилия; б) фиброз легких или рестриктивные изменения легких; в) гипомобильность или дилатация пищевода ПМ: а) мышечная слабость; б) повышение уровня ферментов; в) миогенные изменения при ЭМГ	*2. Клинические критерии:* а) синдром Рейно; б) синовит; в) миозит; г) отечность пальцев
Достоверный диагноз: 4 больших критерия, антитела к U1-РНП >1:4000, отсутствие анти-Sm *Вероятный диагноз:* 3 больших критерия и отсутствие анти-Sm или 2 больших критерия + 1 малый критерий, антитела к U1-РНП >1:1000	*Достоверный диагноз:* серологический критерий + 3 клинических критерия. Если имеются критерии *а, г, д*, требуется наличие критериев *б, в*	*Достоверный диагноз:* 1 из 2 общих симптомов + анти-РНП + ≥1 признак из 2 следующих заболеваний соединительной ткани: СКВ, ССД, ПМ	*Достоверный диагноз:* анти-РНП + синдром Рейно + ≥2 из остальных 3 критериев

Примечание. Анти-Sm – антитела к антигену Смита; U1-РНП – антитела к рибонуклеопротеину U1; ЭМГ – электромиография; АНФ – антинуклеарный фактор.

Материал и методы. Позитивные по анти-РНП больные выбраны из клинической базы данных детского ревматологического отделения ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» (НИИР им. В.А. Насоновой) за период с 2019 по 2023 г. Для детального исследования из этой группы были отобраны пациенты, которые соответствовали хотя бы одному из вариантов критериев СЗСТ: критериям Касукавы, Аларкона-Сеговии, Кана и Шарпа (табл. 1). Сведения из медицинской документации были занесены в специально разработанные базы данных.

Родители пациентов подписали информированное согласие на анонимное использование персональных данных.

Всем больным проводилось стандартное клиническое и лабораторно-инструментальное обследование в соответствии с имеющимися клиническими рекомендациями для данной нозологии. Обследование осуществлялось в НИИР им. В.А. Насоновой: клинический анализ крови, анализ мочи, биохимический анализ крови выполнялись в биохимической лаборатории, иммунологическое и генетическое исследования – в лаборатории иммунологии и молекулярной биологии, рентгенологическое – в рентгенологическом отделении, инструментальное – в отделении функциональной диагностики. При подозрении на СШ проводилось углубленное стоматологическое обследование, включавшее консультацию стоматолога, УЗИ, сиалометрию, сиалографию, тест Ширмера.

Статистическая обработка данных осуществлялась с использованием программы Statistica v. 10.0 (StatSoft Inc., США). Предварительный размер выборки исследования не рассчитывался. Количественные переменные описывались с помощью медианы и интерквартильного интервала (Me [25-й; 75-й перцентили]).

Результаты. Из 32 пациентов, позитивных по анти-РНП, 18 (56,25%, 17 девочек и 1 мальчик) соответствовали критериям СЗСТ: 15 – критериям Кана, 10 – критериям Касукавы, 9 – критериям Шарпа, 8 – критериям Аларкона-Сеговии. При этом 4 пациента подпадали только под один набор критериев, по 6 – под два и три набора критериев и 2 – под все четыре набора критериев. Наиболее часто встречалось соответствие комбинации критериев Шарпа и Кана (n=8) и Аларкона-Сеговии и Кана (n=8). Медиана возраста появления первых симптомов заболевания составила 12,2 [9,7; 13,9] года, а медиана возраста верификации диагноза – 14,3 [11,8; 15,7] года. У 8 (44,4%) детей преобладали проявления СКВ, у 5 (27,8%) – ССД, у 4 (22,2%) был симметричный полиартрит, у 1 – синдром Рейно и рецидивирующий паротит. Клиническая характеристика пациентов представлена в табл. 2.

Поражение кожи включало склеродактилию (n=7), телеангиэктазии (n=2), скуловую сыпь (n=5), гелиотропную сыпь и папулы Готтрона (n=4), узловатую эритему (n=1), сетчатое ливедо (n=2). СШ диагностирован у 17 (94,4%) больных, из них у 15 имелось изолированное поражение слюнных желез и у 2 – сочетанное поражение (слюнных и слезных желез).

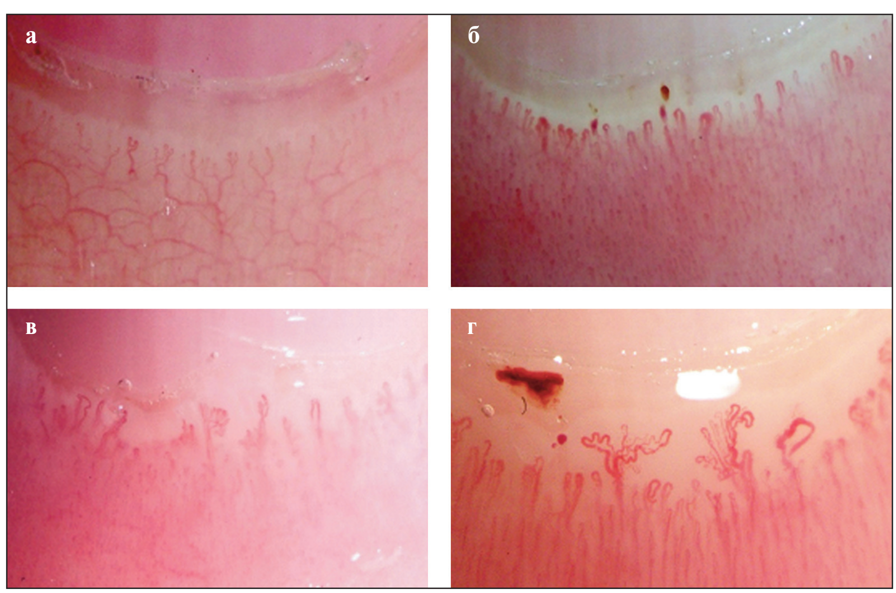
При лабораторном обследовании у всех пациентов уровень анти-РНП превышал 200 Ед/мл (норма – 0–25 Ед/мл), обнаружен АНФ на культуре клеток Hep2 в титре ≥1/1280. Крапчатый тип АНФ был выявлен у 77,8% больных, смешанный тип (гомогенный + крапчатый + цитоплазматический) – у 22,2%. Встречались также антитела к двуспиральной ДНК (анти-дсДНК) – у 5 (27,8%) больных, антитела к Ro (анти-Ro) – у 4 (22,2%) и анти-Sm – у 5 (27,8%). У 6 (33,3%) пациентов выявлен IgM ревматоидный фактор (РФ), медиана его концентрации составила 47,25 [27,75; 54,90] МЕ/мл. Снижение концентрации С3-компонента комплемента обнаружено у 11,1% детей, гипергаммаглобулинемия – у 55,6% (n=10). Патологические изменения при капилляроскопии ногтевого ложа имелись у 77,8% пациентов: у 5 – неспецифические нарушения, у 5 – ранний склеродермический тип изменений, у 3 – поздний склеродермический тип с миопатическим компонентом и у 1 – изменения, встречающиеся при ювенильном ДМ (см. рисунок). У 71,4% пациентов с поражением легких выявлен склеродермический тип капилляроскопических изменений. Наиболее частое сочетание признаков СЗСТ – синдром Рейно, артрит, СШ, лимфаденопатия и гипергаммаглобулинемия (n=9, 50%).

Таблица 2. Клиническая характеристика пациентов (n=18)
Table 2. Clinical characteristics of the patients (n=18)

Проявление	Количество пациентов, %
Артрит	100
СШ	94,4
Синдром Рейно	88,9
Лимфаденопатия	72,2
Поражение кожи и слизистой оболочки	94,4
Общеконституциональные нарушения, *в том числе:*	50
фебрильная лихорадка	22,2
Поражение легких	38,8
Миозит	27,8
Нефрит	11,1
Миокардит	11,1
Перикардит	5,6
Лейкопения	38,9
Тромбоцитопения	11,1

Все больные получали глюкокортикоиды (ГК) перорально, 9 – гидроксихлорохин, 8 – метотрексат (МТ), 3 – микофенолата мофетил (ММФ), 1 – циклофосфан, 1 – азатиоприн. В 12 (66,7%) случаях назначались генно-инженерные биологические препараты (ГИБП). Основанием для их применения у 9 пациентов стала недостаточная эффективность терапии, включавшей ГК и синтетические базисные противовоспалительные препараты (сБПВП), у 3 детей наличие исходно высокой активности заболевания потребовало одновременного назначения сБПВП и ГИБП. Препаратом выбора у 3 пациентов был ритуксимаб (РТМ), у 8 – абатацепт (АБЦ), у 1 – белимумаб, при этом отмечены приемлемый профиль безопасности и начальная эффективность.

Обсуждение. В одноцентровом открытом ретроспективном исследовании мы стремились проанализировать клиническую картину и особенности, выявленные при лабораторно-инструментальном обследовании, у пациентов с высоким уровнем анти-РНП (>200 Ед/мл), которые соответствовали хотя бы одному набору диагностических критериев СЗСТ. Важно отметить, что критерии СЗСТ были разработаны для взрослых пациентов, поэтому они могут иметь определенные ограничения при использовании в педиатрической



Капилляроскопические изменения у пациентов с СЗСТ: а – неспецифические изменения; б – ранний склеродермический тип; в – поздний склеродермический тип с миопатическим компонентом; г – изменения, встречающиеся при ювенильном ДМ
Capillaroscopic changes in patients with MCTD: a – non-specific changes; b – early scleroderma type; c – late scleroderma type with myopathic component; d – changes occurring in juvenile DM

практике [17]. На основании клинических проявлений и данных лабораторного обследования было оценено соответствие каждого пациента указанным классификационным критериям СЗСТ. При этом мы учитывали, что наличие анти-РНП, даже в высокой концентрации, не является патогномоничным признаком СЗСТ. В исследовании P. Ungprasert и соавт. [18] из 264 пациентов, позитивных по анти-РНП, только 18,9% отвечали по крайней мере одному варианту критериев СЗСТ, большинство (58%) составили пациенты с СКВ. Интересно, что на долю пациентов с ССД приходилось всего 2% и с СШ – 7%. I. Elhani и соавт. [19] проанализировали данные 36 позитивных по анти-РНП пациентов старше 14 лет, 50% из которых соответствовали по крайней мере одному набору критериев СЗСТ, однако 61% из них подходили под критерии ACR/EULAR (American College of Rheumatology / European Alliance of Associations for Rheumatology) 2019 г. для СКВ. В работе D. Isenberg [20] анти-РНП выявлены у 35% пациентов с СКВ. T. Miyamae и соавт. [9] на основании исследования 80 детей с достоверным диагнозом СКВ, 27,5% из которых были позитивны как по анти-РНП, так и по анти-дсДНК, а 12,5% – только по анти-РНП, заключили, что дети, позитивные по анти-РНП и анти-дсДНК, должны наблюдаться как имеющие два конкурирующих диагноза.

В нашем исследовании подавляющее большинство пациентов соответствовали критериям Кана, на втором месте стояли критерии Касукавы. Исследований, в которых использовались бы все четыре набора критериев, в литературе крайне мало. Сравнение четырех наборов классификационных критериев продемонстрировало, что наиболее приемлемыми для диагностики по соотношению чувствительности и специфичности являются критерии Аларкона-Сеговии и Кана [21]. Большинство других авторов сопоставляли три более ранних набора критериев. Так, S. Cappelli и соавт. [13] сообщают, что критерии Касукавы были более чувствительны (75%), чем критерии Аларкона-Сеговии (73%) и критерии Шарпа (42%). В свою очередь P. Ungprasert и соавт. [18] оценили критерии Аларкона-Сеговии и Касукавы как одинаково чувствительные (72%), а критерии Шарпа – как наименее чувствительные (28%). В педиатрических когортных исследованиях использовались критерии Касукавы [4, 14–16] и Аларкона-Сеговии [4].

Среди наших пациентов преобладали девочки, в работах других авторов девочки тоже составляли 85–100% [4, 14–16]. В исследуемой группе продолжительность заболевания на момент верификации диагноза была около 2 лет, что также сопоставимо с данными литературы: задержка от момента появления первых симптомов заболевания до установления диагноза варьировалась от 2 до 3 лет [4, 15].

У большей части наших пациентов на момент верификации диагноза преобладали симптомы, классифицируемые в рамках СКВ, такие же результаты получены E.D. Batu и соавт. [4] и S.O. Hetlevik и соавт. [15]. Наиболее частыми проявлениями были артрит, синдром Рейно, разнообразные варианты поражения кожи, что описано и в ранее опубликованных исследованиях. Частота выявления синдрома Рейно варьировалась от 75 до 98%, артрита – от 75 до 87% [4, 15, 16], частота поражения кожи составила 96,7% [4]. Только в исследовании Y.Y. Tsai и соавт. [14] эти проявления встречались реже: синдром Рейно и артрит – в 58% случаев, поражение кожи – в 50%. Наиболее распространенными поражениями кожи в нашем исследовании, как и в работах других авторов, были эритема на лице (25–53,3% [4, 16]), склеродактилия (26,6–53,3% [4, 16]), гелиотропная сыпь (55% [16]). Весьма распространенным клиническим проявлением у наших пациентов оказалась лимфаденопатия (72%), тогда как, по данным литературы, у детей ее частота составляла 15–23% [4, 15, 16]. Мы обнаружили высокую частоту СШ, в то время как в других исследованиях он выявлен в 16,7–20% случаев [4, 16]. Такие различия могут быть обусловлены тем, что сиалометрия и сиалография выполнялись всем нашим пациентам с подозрением на СЗСТ, что, вероятно, не входило в число рутинных методов при изучении других когорт. Интересно, что E.D. Batu и соавт. [4] чаще отмечали снижение лакримации (13,3%) по сравнению с нарушением функции слюнных желез (10%). Более трети пациентов в нашей когорте имели поражение легких, что соответствует данным литературы (15–41,7%) [4, 14, 16], в то же время поражение почек выявлено лишь у незначительной части больных, что согласуется с результатами большинства исследований (менее 10%) [7, 15], и лишь E.D. Batu и соавт. [4] приводят более высокие показатели (30%).

Более чем у трети пациентов мы наблюдали гематологические нарушения в виде лейкопении, что совпадает с данными аналогичных исследований (25–43,3%) [4, 14–16], однако S.O. Hetlevik и соавт. [15] обнаруживали лейкопению существенно реже – в 17% случаев. IgM РФ имелся у трети наших больных, что сопоставимо с результатами E.D. Batu и соавт. [4], но расходится с показателями, полученными в других исследованиях, – от 50 до 78,3% [14–16]. По мнению S.O. Hetlevik и соавт. [15], IgM РФ может быть прогностическим маркером продолжающегося активного заболевания. У детей с СЗСТ, согласно данным литературы, могут также обнаруживаться анти-Sm (10%), анти-дсДНК (20%) и анти-Ro (13%) [12]. В работе P. Ungprasert и соавт. [18], включавшей больных старше 18 лет, IgM РФ был выявлен у 24% пациентов, соответствовавших критериям СЗСТ, анти-Ro – у 14%, анти-Sm – у 18%, гипокомплементемия – у 3%. В нашем исследовании эти иммунологические показатели встречались несколько чаще. E.D. Batu и соавт. [4] приводят аналогичные нашим показатели выявления анти-Ro (27,6%) и существенно более высокую частоту наличия анти-Sm (51,7%).

Синдром Рейно, как указано выше, является основным клиническим проявлением СЗСТ независимо от возраста дебюта [17]. Капилляроскопия ногтевого ложа – недорогой неинвазивный и воспроизводимый метод визуализации, позволяющий оценить структурные изменения периферической микроциркуляции, которые могут быть связаны с синдромом Рейно [22]. При СЗСТ синдром Рейно может предшествовать развитию других симптомов, поэтому капилляроскопия дает идеальную возможность диагностировать самые ранние стадии повреждения микроциркуляции. В нашем исследовании большинство пациентов, у которых выявлена патология при капилляроскопии ногтевого ложа, имели либо ранний, либо поздний тип склеродермических изменений, что может служить дополнительным аргументом в пользу дальнейшей возможной эволюции заболевания в направлении преобладания патологии в рамках ССД. В исследовании A. Felis-Giemza и соавт. [23] у 44% пациентов с СЗСТ при капилляроскопии выявлен ранний склеродермический тип изменений. По данным I.M. Markusse и соавт. [24], «ранний» паттерн ассоциирован с наличием позитивности по анти-РНП. В крупном проспективном исследовании с участием 3029 пациентов с первичным синдромом Рейно (средний срок наблюдения – 4,8 года) склеродермоподобный паттерн также был статистически значимо связан с развитием СЗСТ, а количество пациентов, соответствовавших критериям СЗСТ и имевших склеродермический тип изменений при капилляроскопии, со временем увеличилось [25]. Согласно данным M. Celinska-Löwenhoff и соавт. [26], активный склеродермический паттерн с наличием гигантских капилляров, выявляемый при капилляроскопии, может быть многообещающим маркером интерстициального заболевания легких у больных СЗСТ, особенно при небольшой продолжительности заболевания. В связи с этим следует отметить, что значительная часть наших пациентов с поражением легких имели склеродермический тип изменений при капилляроскопии. Существенная доля детей с наличием склеродермического паттерна и синдрома Рейно в настоящем исследовании позволяет предположить высокую вероятность эволюции заболевания в сторону преобладания склеродермического компонента, как это показано в проспективном исследовании S.O. Hetlevik и соавт [15].

Специфические методы лечения СЗСТ не разработаны, при этом используются препараты, направленные на устранение ведущих проявлений заболевания. Согласно данным литературы, подавляющее большинство пациентов получают низкие и средние дозы ГК и гидроксихлорохин [4, 12, 14, 27], что соответствует и нашим результатам. Как указывают S.O. Hetlevik и соавт. [15], частота назначения ГК существенно нарастала при длительном наблюдении. При СЗСТ используются все сБПВП, при этом лидирующие позиции занимает МТ, что подтверждается и нашими результатами [12, 15, 27]. Во многом это обусловлено высокой частотой артрита при СЗСТ. В последнее время наблюдается рост числа назначений ММФ [4]. Две трети наших пациентов получали ГИБП. Имеются сообщения об успешном применении при СЗСТ ингибиторов фактора некроза опухоли α [15], а также РТМ [4, 28]. Анализ данных литературы позволяет сделать вывод об отчетливом росте числа назначений РТМ при СЗСТ, в том числе при ювенильном начале, несмотря на статус «of label». Если в исследовании S.O. Hetlevik и соавт. [15], опубликованном в 2017 г., РТМ использовался лишь у 2% детей с СЗСТ, то, в работе E.D. Batu и соавт. [4], появившейся в 2023 г., – уже у 27,6%. В 2023 г. были опубликованы результаты применения РТМ в комбинации с ММФ при СЗСТ у взрослых с поражением легких, подтвердившие высокую эффективность такого лечения при приемлемом профиле безопасности [29]. Имеются данные о высокой эффективности РТМ также при тяжелом синдроме Рейно и тромбоцитопении в рамках СЗСТ [28, 30, 31]. В литературе мы не встретили сведений о применении АБЦ при СЗСТ, однако имеется успешный опыт его использования при ювенильном идиопатическом артрите [32], ювенильном ДМ [33], ССД [34], перекрестных синдромах [35], интерстициальном поражении легких у детей с иммунодефицитом [36]. Ранее мы сообщали о хорошей эффективности и безопасности АБЦ при СШ и идиопатических воспалительных миопатиях у детей [37, 38]. Учитывая, что АБЦ, в отличие от РТМ, разрешен для использования в педиатрической практике, а также высокую частоту артрита в исследуемой группе, назначение этого препарата большому числу пациентов представляется оправданным.

Малый размер исследуемой выборки, безусловно, ограничивает интерпретацию наших данных, поэтому дальнейшее накопление материала позволит повысить достоверность результатов. Основная задача исследования заключалась в описании реальной картины клинических и лабораторных изменений у пациентов с такой редкой патологией, как СЗСТ. Кроме того, мы постарались показать сложность классификации подобных больных с использованием различных доступных критериев.

Заключение. Большинство пациентов с СЗСТ в нашем исследовании соответствовали критериям Кана. Полученные результаты демонстрируют возможность соответствия пациентов с СЗСТ различным комбинациям критериев. Лишь 2 ребенка подходили под все наборы критериев, что указывает на необходимость использования нескольких вариантов критериев при подозрении на СЗСТ. Сочетание синдрома Рейно, артрита, СШ, лимфаденопатии и гипергаммаглобулинемии наблюдалось у половины пациентов с СЗСТ. Наличие синдрома Рейно и высокого титра АНФ у детей с ревматическими заболеваниями, особенно при полиморфной клинической картине, требует включения в круг дифференцируемых состояний СЗСТ. Предварительные результаты свидетельствуют о безопасности применения ГИБП у детей с СЗСТ.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Ferrara CA, La Rocca G, Ielo G, et al. Towards Early Diagnosis of Mixed Connective Tissue Disease: Updated Perspectives. *Immunotargets Ther*. 2023 Jul 26:12:79-89. doi: 10.2147/ITT.S390023. eCollection 2023.
2. Smolen JS, Steiner G. Mixed connective tissue disease: to be or not to be? *Arthritis Rheum*. 1998 May;41(5):768-77. doi: 10.1002/1529-0131(199805)41:5<768::AID-ART3>3.0.CO;2-Z.
3. Aringer M, Steiner G, Smolen JS. Does mixed connective tissue disease exist? Yes. *Rheum Dis Clin North Am*. 2005 Aug;31(3):411-20, v. doi: 10.1016/j.rdc.2005.04.007.
4. Batu ED, Günalp A, Sahin S, et al. Pediatric mixed connective tissue disease versus other overlap syndromes: a retrospective multicenter cohort study. *Rheumatol Int*. 2023 Aug;43(8):1485-1495. doi: 10.1007/s00296-023-05300-x. Epub 2023 Mar 12.
5. Gunnarsson R, Molberg O, Gilboe IM, Gran JT; PAHNOR1 Study Group. The prevalence and incidence of mixed connective tissue disease: a national multicentre survey of Norwegian patients. *Ann Rheum Dis*. 2011 Jun;70(6):1047-51. doi: 10.1136/ard.2010.143792. Epub 2011 Mar 11.
6. Swart JF, Wulffraat NM. Diagnostic workup for mixed connective tissue disease in childhood. *Isr Med Assoc J*. 2008 Aug-Sep;10(8-9):650-2.
7. Alves MR, Isenberg DA. "Mixed connective tissue disease": a condition in search of an identity. *Clin Exp Med*. 2020 May;20(2):159-166. doi: 10.1007/s10238-020-00606-7. Epub 2020 Mar 4.
8. Carpintero MF, Martinez L, Fernandez I, et al. Diagnosis and risk stratification in patients with anti-RNP autoimmunity. *Lupus*. 2015 Sep;24(10):1057-66. doi: 10.1177/0961203315575586. Epub 2015 Mar 2.
9. Miyamae T, Ito S, Machida H, et al. Clinical features and laboratory findings in children with both anti-dsDNA and anti-U1-RNP antibody. *Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi*. 2008 Oct;31(5):405-14. doi: 10.2177/jsci.31.405.
10. Dima A, Jurcut C, Baicus C. The impact of anti-U1-RNP positivity: systemic lupus erythematosus versus mixed connective tissue disease. *Rheumatol Int*. 2018 Jul;38(7):1169-1178. doi: 10.1007/s00296-018-4059-4
11. Gunnarsson R, Hetlevik SO, Lilleby V, et al. Mixed connective tissue disease. *Best*

Pract Res Clin Rheumatol. 2016 Feb;30(1):95-111. doi: 10.1016/j.berh.2016.03.002. Epub 2016 Apr 12.
12. Mier RJ, Shishov M, Higgins GC, et al. Pediatric-onset mixed connective tissue disease. *Rheum Dis Clin North Am.* 2005 Aug;31(3): 483-96, vii. doi: 10.1016/j.rdc.2005.04.002.
13. Cappelli S, Bellando Randone S, Martinovi D, et al. "To be or not to be," ten years after: evidence for mixed connective tissue disease as a distinct entity. *Semin Arthritis Rheum.* 2012 Feb;41(4):589-98. doi: 10.1016/ j.semarthrit.2011.07.010. Epub 2011 Sep 29.
14. Tsai YY, Yang YH, Yu HH, et al. Fifteen-year experience of pediatric-onset mixed connective tissue disease. *Clin Rheumatol.* 2010 Jan;29(1):53-8. doi: 10.1007/s10067-009-1276-y. Epub 2009 Sep 16.
15. Hetlevik SO, Flatø B, Rygg M, et al. Long-term outcome in juvenile-onset mixed connective tissue disease: a nationwide Norwegian study. *Ann Rheum Dis.* 2017 Jan; 76(1):159-165. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209522. Epub 2016 Jun 9.
16. Rutkowska-Sak L, Gietka P. Clinical features and outcome of mixed connective tissue disease in developmental age – observational study from one center. *Reumatologia.* 2019;57(6):315-319. doi: 10.5114/reum. 2019.91275. Epub 2019 Dec 31.
17. Radi M, Overbury RS. Capillaroscopy as a diagnostic tool in the diagnosis of mixed connective tissue disease (MCTD): a case report. *BMC Rheumatol.* 2021 Mar 19;5(1):9. doi: 10.1186/s41927-021-00179-2.
18. Ungprasert P, Crowson CS, Chowdhary VR, et al. Epidemiology of Mixed Connective Tissue Disease, 1985-2014: A Population-Based Study. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2016 Dec;68(12):1843-1848. doi: 10.1002/acr.22872. Epub 2016 Oct 1.
19. Elhani I, Khoy K, Mariotte D, et al. The diagnostic challenge of patients with anti-U1-RNP antibodies. *Rheumatol Int.* 2023 Mar;43(3):509-521. doi: 10.1007/s00296-022-05161-w. Epub 2022 Jul 27.
20. Isenberg D. Thirty years, five hundred patients: some lessons learned from running a lupus clinic. *Lupus.* 2010 May;19(6):667-74. doi: 10.1177/0961203309358600. Epub 2010 Feb 23.
21. Amigues JM, Cantagrel A, Abbal M, Mazieres B. Comparative study of 4 diagnosis criteria sets for mixed connective tissue disease in patients with anti-RNP antibodies. Autoimmunity Group of the Hospitals of Toulouse. *J Rheumatol.* 1996 Dec;23(12): 2055-62.
22. Chojnowski MM, Felis-Giemza A, Olesinska M. Capillaroscopy – a role in modern rheumatology. *Reumatologia.* 2016;54(2):67-72. doi: 10.5114/reum. 2016.60215. Epub 2016 Jun 3.
23. Felis-Giemza A, Kontny E, Haladyj E, et al. Early nailfold capillaroscopic pattern predominates in patients with mixed connective tissue disease. *Ann Rheum Dis.* 2016;75:738.
24. Markusse IM, Meijs J, de Boer B, et al. Predicting cardiopulmonary involvement in patients with systemic sclerosis: complementary value of nailfold videocapillaroscopy patterns and disease-specific autoantibodies. *Rheumatology (Oxford).* 2017 Jul 1;56(7): 1081-1088. doi: 10.1093/rheumatology/ kew402.
25. Pavlov-Dolijanovic S, Damjanov NS, Stojanovic RM, et al. Scleroderma pattern of nailfold capillary changes as predictive value for the development of a connective tissue disease: a follow-up study of 3,029 patients with primary Raynaud's phenomenon. *Rheumatol Int.* 2012 Oct;32(10):3039-45. doi: 10.1007/ s00296-011-2109-2. Epub 2011 Sep 8.
26. Celinska-Löwenhoff M, Pastuszczak M, Pelka K, et al. Associations between nailfold capillaroscopy findings and interstitial lung disease in patients with mixed connective tissue disease. *Arch Med Sci.* 2019 Jan 11; 16(2):297-301. doi: 10.5114/aoms.2018. 81129. eCollection 2020.
27. Tiddens HA, van der Net JJ, de Graeff-Meeder ER, et al. Juvenile-onset mixed connective tissue disease: longitudinal follow-up. *J Pediatr.* 1993 Feb;122(2):191-7. doi: 10.1016/s0022-3476(06)80112-5.
28. Jovancevic B, Lindholm C, Pullerits R. Anti B-cell therapy against refractory thrombocytopenia in SLE and MCTD patients: long-term follow-up and review of the literature. *Lupus.* 2013 Jun;22(7):664-74. doi: 10.1177/0961203313485489. Epub 2013 Apr 23.
29. Mankikian J, Caille A, Reynaud-Gaubert M, et al; EVER-ILD investigators and the OrphaLung network. Rituximab and mycophenolate mofetil combination in patients with interstitial lung disease (EVER-ILD): a double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Eur Respir J.* 2023 Jun 8;61(6): 2202071. doi: 10.1183/13993003.02071-2022. Print 2023 Jun.
30. Haroon M, O'Gradaigh D, Foley-Nolan D. A case of Raynaud's phenomenon in mixed connective tissue disease responding to rituximab therapy. *Rheumatology (Oxford).* 2007 Apr;46(4):718-9. doi: 10.1093/rheumatology/kem003. Epub 2007 Feb 8.
31. Rudolph SE, Kouba M, Hrdlicka P. Severe corticoid-refractory autoimmune thrombocytopenia associated with mixed connective tissue disease (Sharp's syndrome). Treatment with rituximab. *Dtsch Med Wochenschr.* 2009 Sep;134(36):1734-8. doi: 10.1055/s-0029-1234008. Epub 2009 Aug 28.
32. Brunner HI, Wong R, Nys M, et al; Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO) and the Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group (PRCSG). Abatacept: A Review of the Treatment of Polyarticular-Course Juvenile Idiopathic Arthritis. *Paediatr Drugs.* 2020 Dec;22(6):653-672. doi: 10.1007/s40272-020-00422-2. Epub 2020 Oct 8.
33. Curiel RV, Nguyen W, Mamyrova G, et al; Abatacept in Dermatomyositis (AID) Trial Investigators. Improvement in Disease Activity in Refractory Juvenile Dermatomyositis Following Abatacept Therapy. *Arthritis Rheumatol.* 2023 Jul;75(7):1229-1237. doi: 10.1002/ art.42450. Epub 2023 Jun 7.
34. Castellvi I, Elhai M, Bruni C, et al; for EUSTAR network. Safety and effectiveness of abatacept in systemic sclerosis: The EUSTAR experience. *Semin Arthritis Rheum.* 2020 Dec; 50(6):1489-1493. doi: 10.1016/j.semarthrit. 2019.12.004
35. Ikeda K, Sanayama Y, Makita S, et al. Efficacy of abatacept for arthritis in patients with an overlap syndrome between rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Clin Dev Immunol.* 2013:2013:697525. doi: 10.1155/2013/697525. Epub 2013 Nov 14.
36. Rodina Y, Deripapa E, Shvets O, et al. Rituximab and Abatacept Are Effective in Differential Treatment of Interstitial Lymphocytic Lung Disease in Children With Primary Immunodeficiencies. *Front Immunol.* 2021 Sep 9:12:704261. doi: 10.3389/fimmu.2021. 704261. eCollection 2021.
37. Каледа МИ, Никишина ИП, Латыпова АН. Опыт диагностики и лечения синдрома Шегрена у детей. Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2019; 98(3):74-82.
[Kaleda MI, Nikishina IP, Latypova AN. Experience in the diagnosis and treatment of Sjogren's syndrome in children. *Pediatriya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo.* 2019;98(3): 74-82. (In Russ.)].
38. Каледа МИ, Никишина ИП, Салугина СО и др. Ювенильные идиопатические воспалительные миопатии: результаты открытого одноцентрового ретроспективного исследования. Современная ревматология. 2022;16(4):32-39.
[Kaleda MI, Nikishina IP, Salugina SO, et al. Juvenile idiopathic inflammatory myopathies: results of an open single-center retrospective study. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal.* 2022;16(4):32-39. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2022-4-32-39

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
13.12.2023/21.01.2024/24.01.2024

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Исследование выполнено 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 study was carried out 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
Латыпова А.Н. https://orcid.org/0000-0002-4156-5062.
Юдкина Н.Н. https://orcid.org/0000-0001-8469-8423
Верижникова Ж.Г. https://orcid.org/0000-0002-4829-5210
Шаповаленко А.Н. https://orcid.org/0000-0003-1648-7848
Пачкория Т.Н. https://orcid.org/0000-0001-6183-8630

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ / ORIGINAL INVESTIGATIONS

Длительное многоцентровое наблюдательное исследование препарата Алфлутоп в России: применение у пациентов с хронической болью в спине (сообщение 3)

Лила А.М.[1,2], Каратеев А.Е.[1], Алексеева Л.И.[1,2], Таскина Е.А.[1], Данилов Ан.Б.[3], Живолупов С.А.[4], Самарцев И.Н.[4], Баранцевич Е.Р.[5], Рачин А.П.[6]

[1]ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва; [2]кафедра ревматологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва; [3]ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва; [4]ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России, Санкт-Петербург; [5]ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург; [6]ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр реабилитации и курортологии» Минздрава России, Москва

[1]Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; [2]Россия, 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1; [3]Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2; [4]Россия, 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6; [5]Россия, 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8; [6]Россия, 121099, Москва, ул. Новый Арбат, 32

Применение медленнодействующих болезнь-модифицирующих симптоматических средств, таких как биоактивный концентрат мелких морских рыб (БКММР, Алфлутоп), рассматривается в качестве потенциального элемента комплексной терапии хронической неспецифической боли в спине (ХНБС).

***Цель** исследования – оценить эффективность курса БКММР у больных с ХНБС в реальной клинической практике.*

***Материал и методы.** Проведено открытое наблюдательное исследование, включавшее 10 047 пациентов с ХНБС (возраст – 58,3±14,9 года, 58,4% женщины), испытывающих умеренно выраженную или выраженную боль – 60 [50; 70] мм по визуальной аналоговой шкале (ВАШ). Все пациенты получили курс препарата БКММР: 1 мл внутримышечно (в/м) ежедневно №20 или 2 мл в/м через день №10. Также 68,8% пациентов использовали нестероидные противовоспалительные препараты. Результат лечения оценивался через 10 дней после завершения курса терапии БКММР (через 30 дней после начала лечения).*

***Результаты и обсуждение.** Под влиянием лечения интенсивность боли снизилась с 60 [50; 70] до 20 [10; 30] мм по ВАШ (p<0,0001), общая оценка состояния здоровья пациентом повысилась с 50 [30; 60] до 80 [60; 90] мм по ВАШ (p<0,0001), а оценка качества жизни (по EQ-5D) – с 0,52 [0,06; 0,66] до 0,8 [0,71; 1] балла (p<0,0001). Хороший ответ на терапию (снижение боли >50%) зафиксирован у 73% пациентов. В среднем улучшение состояния отмечалось на 8-й [5; 10] день терапии БКММР. Не было зарегистрировано серьезных нежелательных реакций, связанных с применением препарата. Пожилой возраст, избыточная масса тела, исходно более выраженная боль, а также наличие коморбидной патологии несколько чаще ассоциировались с менее выраженным ответом на терапию.*

***Заключение.** Применение БКММР быстро и эффективно снижает выраженность боли и других симптомов, связанных с ХНБС.*

***Ключевые слова:** хроническая неспецифическая боль в спине; биоактивный концентрат мелких морских рыб (Алфлутоп); эффективность; безопасность.*

Контакты:** Андрей Евгеньевич Каратеев; **aekarat@yandex.ru

***Для ссылки:** Лила АМ, Каратеев АЕ, Алексеева ЛИ, Таскина ЕА, Данилов АнБ, Живолупов СА, Самарцев ИН, Баранцевич ЕР, Рачин АП. Длительное многоцентровое наблюдательное исследование препарата Алфлутоп в России: применение у пациентов с хронической болью в спине (сообщение 3). Современная ревматология. 2024;18(1):70–75. **DOI:** 10.14412/1996-7012-2024-1-70-75*

Alflutop Russian longitudinal multicenter observational study: use in patients with chronic back pain (message 3)

Lila A.M.[1,2], Karateev A.E.[1], Alexeeva L.I.[1,2], Taskina E.A.[1], Danilov An.B.[3], Zhivolupov S.A.[4], Samartsev I.N.[4], Barantsevich E.R.[5], Rachin A.P.[6]

[1]V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow: [2]Department of Rheumatology Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Moscow; [3]I.M. Sechenov First

Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University), Moscow; [4]S.M. Kirov Military Medical Academy, Ministry of Defense of Russia, St. Petersburg; [5]Acad. I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University of Ministry of Health of Russia, St. Petersburg; [6]National Medical Research Center for Rehabilitation and Balneology, Ministry of Health of Russia, Moscow

[1]34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia; [2]2/1, Barrikadnaya Street, Build. 1, Moscow 125993, Russia; [3]8, Trubetskaya Street, Build. 2, Moscow 119991, Russia; [4]6, Akademika Lebedeva Street, St. Petersburg 194044, Russia; [5]6–8, L'va Tolstogo Street, St. Petersburg 197022, Russia; [6]32, Noviy Arbat Street, Moscow 121099, Russia

The use of slow-acting disease-modifying symptomatic drugs, such as bioactive concentrate from small marine fish (BCSMF, Alflutop), is considered a potential element of complex therapy for chronic non-specific back pain (CNBP).

Objective: *to evaluate the efficacy of the BCSMF in patients with CNBP in real-life clinical practice.*

Material and methods. *An open observational study included 10,047 patients with CNBP (age – 58.3±14.9 years, 58.4% women) with moderate or severe pain – 60 [50; 70] mm on the visual analogue scale (VAS). All patients received a course of BCSMF medication: 1 ml intramuscular (IM) daily No. 20 or 2 ml IM every other day No. 10. 68.8 % of patients also took non-steroidal anti-inflammatory drugs. Treatment outcomes were assessed 10 days after completion of BCSMF therapy (30 days after initiation of treatment).*

Results and discussion. *As a treatment result, the pain intensity according to the VAS decreased from 60 [50; 70] to 20 [10; 30] mm (p<0.0001), the patients' overall health assessment according to the VAS increased from 50 [30; 60] to 80 [60; 90] mm (p<0.0001) and the quality of life assessment (EQ-5D) – from 0.52 [0.06; 0.66] to 0.8 [0.71; 1] points (p< 0.0001). A good response to treatment (pain reduction >50%) was observed in 73% of patients. On average, an improvement was observed on the 8th [5; 10] day of BCSMF therapy. There were no serious adverse effects associated with the use of the drug. Older age, overweight, initially more severe pain, and the presence of comorbid conditions were slightly more frequently associated with a less pronounced response to therapy.*

Conclusion. *The use of BCSMF rapidly and effectively reduces the severity of pain and other symptoms associated with CNBP.*

Keywords: *chronic non-specific back pain; bioactive concentrate from small marine fish (Alflutop); efficacy; safety.*

Contact: *Andrey Evgenievich Karateev;* ***aekarat@yandex.ru***

For reference: *Lila AM, Karateev AE, Alexeeva LI, Taskina EA, Danilov AnB, Zhivolupov SA, Samartsev IN, Barantsevich ER, Rachin AP. Alflutop Russian longitudinal multicenter observational study: use in patients with chronic back pain (message 3). Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal. 2024;18(1):70–75.* ***DOI:*** *10.14412/1996-7012-2024-1-70-75*

Хроническая неспецифическая боль в спине (ХНБС) – общемировая медицинская и социальная проблема, привлекающая пристальное внимание практикующих врачей, ученых и организаторов медицины. В настоящее время это наиболее распространенная патология скелетно-мышечной системы, определяющая страдания, снижение трудоспособности и качества жизни (КЖ), инвалидизацию существенной части современной популяции [1–3]. По данным Исследования глобального бремени болезней (Global Burden of Disease, 2019), частота ХНБС составляет 6,97 случая на 100 жителей, а расчетное число лиц с этим заболеванием достигает астрономической цифры – 568 млн человек [4]. Только в США финансовые потери, связанные с ХНБС, находятся на уровне 624 млрд долл. [5].

Патогенез ХНБС носит сложный, комплексный характер, описываемый в рамках биопсихосоциальной модели заболевания. Морфологической основой ХНБС могут являться воспалительные и дегенеративные изменения позвоночника, его суставов и связочного аппарата; основным функциональным элементом – стойкие нарушения биомеханики, определяющие механический стресс мышц и фасций спины. Принципиальное значение имеет также изменение восприятия боли и связанных с ней симптомов (усталость, скованность, боязнь движения, инсомния и др.), обусловленное нейропластическими процессами и психоэмоциональными нарушениями. Патогенетический комплекс дополняют катастрофизация, негативные поведенческие реакции и общественные проблемы, вызванные ограничением физической и социальной активности пациента [1–3].

Соответственно, терапия ХНБС должна быть мультимодальной и воздействовать на основные звенья патогенеза заболевания. По современным представлениям, главными направлениями лечения таких пациентов являются немедикаментозные подходы (образование, различные виды лечебной физкультуры, физиотерапевтические методы, психотерапия и др.), рациональное применение анальгетиков (в основном нестероидных противовоспалительных препаратов, НПВП) и препаратов, снижающих выраженность центральной сенситизации, депрессии и тревоги (антидепрессанты) [2, 5–7].

В последнее время большой интерес вызывает целесообразность использования при ХНБС препаратов из группы симптоматических средств замедленного действия (Symptomatic Slow Acting Drugs for Osteoarthritis, SYSADOA, «хондропротекторы»). [2]. Эти препараты занимают принципиальную позицию в лечении остеоартрита (ОА) коленного и тазобедренного суставов, а также суставов кисти; по мнению большинства российских и многих зарубежных экспертов, симптоматическое и структурно-модифицирующее действие, а также весьма благоприятный профиль безопасности SYSADOA при ОА хорошо доказаны [8].

Обоснованием применения SYSADOA при ХНБС является значительная роль в развитии этого заболевания ОА фасеточных суставов (ФС). Согласно ряду исследований, данная патология является основным источником постоянной боли в спине у 30–50% пациентов старше 50 лет [2, 9]. Это демонстрирует, в частности, исследование L. Manchikanti и соавт. [10], в котором участвовали 397 больных с ХНБС. Для подтверждения роли ФС как источника боли пациентам под рентгенологическим контролем дважды в течение 2 нед проводилось внутрисуставное введение двух местных анестетиков – сначала 1% лидокаина, а затем 0,25% бупивокаина. Тест считался положительным при снижении боли >80% после обеих инъекций. Такой результат был получен у 31% пациентов.

Развитие ОА ФС, крупных суставов нижних конечностей и кистей определяется общими патогенетическими механизмами: механический стресс, некробиоз хондроцитов, остеоцитов и теноцитов, нарушение анаболических процессов, хроническое воспаление с продукцией цитокинов, медиаторов воспаления и факторов роста, дегенеративные изменения – неоангиогенез, фиброз и гетеротопическая оссификация [9, 11]. Это позволяет предполагать, что SYSADOA, воздействующие на эти процессы, могут быть полезны и при ХНБС [2].

В нашей стране была проведена большая серия работ, в которых оценивалась эффективность SYSADOA при ХНБС. В частности, активно изучался терапевтический потенциал весьма популярного представителя данной лекарственной группы – биоактивного концентрата мелких морских рыб (БКММР, Алфлутоп) для парентерального введения [12]. Результаты этих клинических испытаний показали отчетливое улучшение основных проявлений ХНБС. Тем не менее анализ эффективности лекарственного средства Алфлутоп в условиях реальной клинической практики имеет принципиальное значение для понимания его роли в составе комплексной терапии ХНБС.

Цель исследования – оценить эффективность курса инъекций препарата Алфлутоп при ХНБС в реальной клинической практике.

Материал и методы. Нами был проведен анализ данных открытого наблюдательного неинтервенционного исследования ИСКРА (ИСследование: назначение леКарственного препаРата Алфлутоп, раствор для инъекций, при остеоартрите в условиях реальной клинической практики). Включение пациентов в исследование проводилось с ноября 2021 г. по декабрь 2022 г. в рамках всероссийской программы «Длительное многоцентровое наблюдательное исследование Алфлутопа в России», которая охватывала 163 клинических центра в 58 городах России. Общий дизайн, цели и задачи данного проекта подробно рассмотрены в наших двух предыдущих публикациях [13, 14]. В исследовании эффективности БКММР при ХНБС в общей сложности участвовало 10 047 пациентов.

Критерии включения: боль в нижней части спины, сохраняющаяся на протяжении не менее 12 нед; выраженность боли >40 мм по визуальной аналоговой шкале (ВАШ); подписанное информированное согласие.

Критерии невключения: пациенты с симптомами угрожающих жизни системных заболеваний, позволяющими предполагать специфическую причину боли в спине; с выраженной неврологической патологией (дискогенная радикулопатия, стеноз позвоночного канала); с психическими расстройствами; с противопоказаниями для назначения препарата (тяжелая коморбидная патология и/или функциональная недостаточность), затрудняющими визиты к врачу в рамках протокола исследования.

Исследуемая группа была представлена лицами среднего и старшего возраста (преобладали женщины), с интенсивной болью в спине, которые нуждались в регулярном приеме НПВП. При этом подавляющее большинство пациентов имели те или иные коморбидные заболевания (наиболее часто – артериальную гипертензию, АГ; табл. 1).

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов с ХНБС (n=10 047)
Table 1. Clinical characteristics of patients with CNBP (n=10 047)

Показатель	Значение
Женщины/мужчины, %	58,4/41,6
Возраст, годы:	
M±σ	58,3±14,9
Me [25-й; 75-й перцентили]	60 [49; 68]
ИМТ, кг/м², M±σ	27,9±4,7
Боль по ВАШ, мм, Me [25-й; 75-й перцентили]	60 [50; 70]
Прием НПВП, %	68,8
АГ, %	87
ИБС, %	28,8
ХСН, %	13,3
Ожирение, %	27,8
СД 2-го типа, %	27,9

Примечание. ИМТ – индекс массы тела; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; СД – сахарный диабет.

Всем пациентам был назначен Алфлутоп по стандартной схеме: 1 мл внутримышечно (в/м) ежедневно №20 или 2 мл в/м через день №10. Решение о возможности использовать препарат принималось лечащим врачом по согласованию с пациентом на основании наличия показаний, зафиксированных в официальной инструкции препарата и ассоциированных с болью в спине («остеохондроз» и «спондилез»).

Помимо БКММР, допускалось использование НПВП, если они были назначены до включения пациента в исследование.

Результаты лечения оценивали исходно (визит 1, В1) и через 10 дней после завершения курса инъекций БКММР, т. е. через 30 дней после начала исследования (визит 2, В2) по следующим параметрам:

1. Динамика интенсивности боли по ВАШ (0–100 мм, где 0 – отсутствие боли, 100 – невыносимая боль).
2. Общая оценка состояния здоровья пациентом (ОСЗП) по ВАШ (0–100 мм, где 0 – невыносимое состояние, 100 – отсутствие проблем).
3. Оценка КЖ по опроснику EuroQol-5D (EQ-5D).
4. Оценка результата терапии врачом: получен ли эффект от назначенной терапии, на какой день после начала лечения появился значимый результат.
5. Оценка приверженности терапии (0–100%).
6. Удовлетворенность пациента терапией по ВАШ (0–100 мм, где 0 – отсутствие эффекта или ухудшение, 100 – превосходный результат).
7. Потребность в НПВП.

Информация о каждом клиническом наблюдении фиксировалась в анонимной исследовательской карте. В дальнейшем все полученные результаты были внесены в единую компьютерную базу данных.

Для *статистической обработки* была использована программа Statistica 12.0 (StatSoft, США). Был проведен анализ на нормальность распределения переменных с помощью тестов Колмогорова–Смирнова, Шапиро–Уилка и частотный

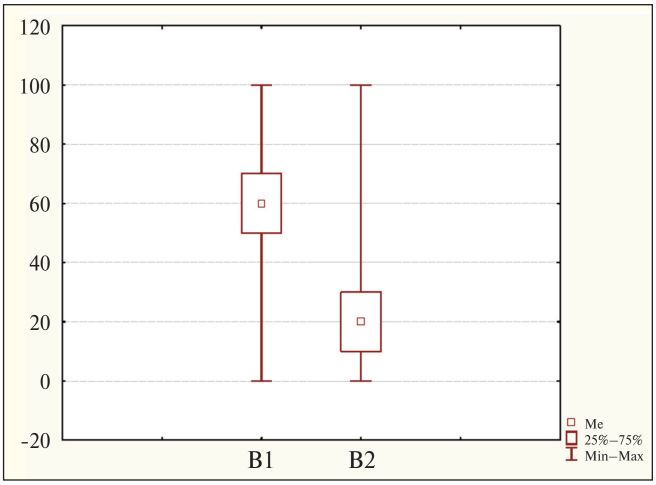


Рис. 1. *Динамика интенсивности боли (по ВАШ) при ХНБС на фоне лечения БКММР*
Fig. 1. *Dynamics of pain intensity (according to VAS) in CNBP during BCSMF treatment*

анализ. Применялись методы описательной статистики с определением минимальных, максимальных и средних значений переменных, стандартных отклонений, медианы и интерквартильного интервала (Me [25-й; 75-й перцентили]), а также оценка параметрических (t-тест Стьюдента) и непараметрических (тест Вилкоксона, χ^2) критериев. Для анализа отношений вероятностей в группах рассчитывали относительный риск (ОР) и 95% доверительный интервал (ДИ). Различия считались статистически значимыми при $p<0,05$.

Результаты. Подавляющее большинство пациентов закончили полный или практически полный курс лечения Алфлутопом. Приверженность лечению составила 96,6±11,3%, при этом в 93,9% случаев она была >80%.

Согласно полученным данным, после завершения курса терапии у большинства пациентов наблюдалось существенное улучшение состояния. Так, было отмечено статистически значимое снижение интенсивности боли (медиана дельты, Δ -67%; $p<0,0001$), улучшение ОСЗП (медиана дельты, Δ -50%; $p<0,0001$) и КЖ (медиана дельты, Δ -50%; $p<0,0001$; рис. 1–3).

Хороший ответ на терапию (снижение интенсивности боли >50% относительно исходного уровня) был отмечен у 73% пациентов, уменьшение выраженности боли <40 мм по ВАШ (умеренная/слабая боль) – у 87,2%.

Терапия с применением препарата Алфлутоп обеспечивала быстрый анальгетический эффект: значимое уменьшение интенсивности боли отмечалось уже на 8-й [5; 10] день после начала инъекций. Медиана оценки удовлетворенности лечением составила 80 [70; 95] мм по ВАШ, на позитивный эффект терапии указали 98,1% пациентов. Выраженное снижение интенсивности боли и улучшение общего самочувствия, которое наблюдалось в большинстве случаев, привело к уменьшению потребности в НПВП: в начале терапии их получали 68,8% пациентов, а в конце лечения – 62,4% (ОР 1,1; 95% ДИ 1,08–1,13; $p<0,0001$).

Дополнительно мы провели сравнительный анализ двух групп больных: в 1-ю группу были включены пациенты, у которых достигнут хороший эффект терапии (снижение боли >50%); во 2-ю группу – лица с менее значимым ответом на лечение.

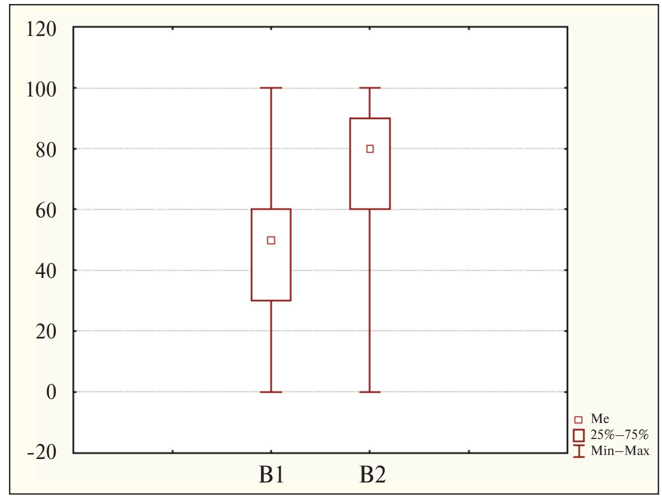


Рис. 2. *Динамика ОСЗП (по ВАШ) при ХНБС на фоне лечения БКММР*
Fig. 2. *Dynamics of patient's assessment of general health (according to VAS) in CNBP during the BCSMF treatment*

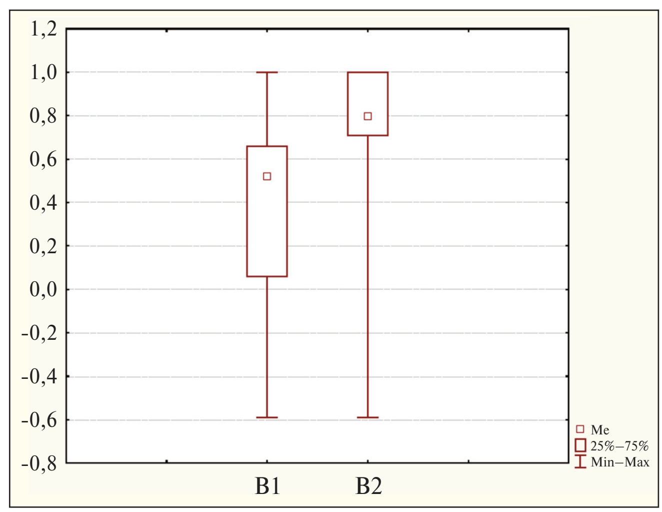


Рис. 3. *Динамика КЖ (по EQ-5D) при ХНБС на фоне лечения БКММР*
Fig. 3. *Dynamics of quality of life (according to EQ-5D) in CNBP during BCSMF treatment*

Согласно полученным данным, пациенты 2-й группы были старше, имели исходно более высокую интенсивность боли, более низкую ОСЗП и худшие показатели КЖ по EQ-5D. У них чаще диагностировались коморбидные заболевания: ИБС (ОР 1,39; 95 ДИ 1,29–1,5; $p<0,0001$), ХСН (ОР 1,63; 95% ДИ 1,45–1,84; $p<0,0001$) и избыточная масса тела (ОР 1,2; 95% ДИ 1,13–1,29; $p<0,0001$). В группе с менее значимым ответом на лечение преобладали больные женского пола (ОР 1,14; 95% ДИ 1,1–1,18; $p<0,0001$) с относительно низкой приверженностью терапии (ОР 1,04; 95% ДИ 1,03–1,06; $p<0,0001$; табл. 2).

В ходе исследования не было зарегистрировано развития серьезных нежелательных реакций (НР), угрожающих жизни и/или потребовавших госпитализации пациентов, связанных с применением БКММР.

Таблица 2. Сравнительная характеристика пациентов, достигших и не достигших снижения боли >50% по отношению к исходному уровню
Table 2. Comparative characteristics of patients who did and did not achieve a 50% pain reduction compared to baseline

Показатель	1-я группа (n=7144)	2-я группа (n=2647)	p
Возраст, годы: M±σ Me [25-й; 75-й перцентили]	 56,6±16,7 58 [48; 66]	 62,5±18,4 64 [56; 71]	**<0,0001**
Женщины/мужчины, %	56,3/43,7	64,3/35,7	**<0,0001**
ИМТ, кг/м², M±σ	27,7±4,7	28,3±4,8	**<0,0001**
Боль по ВАШ, мм: M±σ Me [25-й; 75-й перцентили]	 56,9±21,3 60 [40; 71]	 59,9±22,1 60 [50; 70]	**<0,0001**
EQ-5D, баллы: M±σ Me [25-й; 75-й перцентили]	 0,42±0,21 0,52 [0,1; 0,66]	 0,34±0,16 0,52 [-0,02; 0,59]	**<0,0001**
ОСЗП, мм по ВАШ: M±σ Me [25-й; 75-й перцентили]	 44,9±19,4 48,5 [30; 60]	 49,6±20,1 50 [40; 60]	**<0,0001**
АГ, %	86,7	86,9	>0,05
ИБС, %	25,2	35,1	**<0,0001**
ХСН, %	11,1	18,1	**<0,0001**
СД 2-го типа, %	27,5	28,1	>0,05
ИМТ >30 кг/м², %	26	31,3	**<0,0001**
Комплаентность >80%, %	94,9	91	**<0,0001**

Обсуждение. Результаты исследования ИСКРА свидетельствуют о высокой эффективности препарата Алфлутоп при ХНБС. После 1-го курса инъекций в подавляющем большинстве случаев выявлены существенное (>50%) уменьшение интенсивности боли, улучшение общего состояния (ОСЗП) и КЖ, причем эффект наступал быстро – в среднем уже на 8-й день лечения.

Важно отметить, что эффективность препарата была высоко оценена пациентами с ХНБС, о чем свидетельствовали данные самостоятельного заполнения опросников. Это указывает на хорошую комплаентность и значительный уровень удовлетворенности лечением.

Особую ценность результатам настоящего исследования придает внушительный характер выборки, включавшей более 10 тыс. пациентов из разных регионов страны.

Алфлутоп – препарат с оригинальным механизмом действия, который способен влиять на многие элементы патогенеза ХНБС. Так, он подавляет активность протеолитических ферментов – матриксных металлопротеиназ и ADAMTs, участвующих в разрушении ткани позвонка и межпозвоночного диска и вызывающих сенситизацию ноцицепторов; блокирует эффекты цитокинов интерлейкина (ИЛ) 1, ИЛ6, фактора некроза опухоли α и предупреждает активацию внутриклеточных сигнальных путей (в том числе NF-κB/IKK), определяющих развитие воспаления; снижает синтез трансформирующего и сосудисто-эндотелиального факторов роста, ответственных за неоангиогенез и фиброз, и др. В целом Алфлутоп оказывает антиноцицептивное, противовоспалительное и антикатаболическое действие, что делает его весьма перспективным средством для контроля хронической скелетно-мышечной боли [12, 15].

За время, прошедшее с момента регистрации препарата, он подвергся серьезной проверке в ходе большой серии клинических работ и зарекомендовал себя как эффективное и безопасное средство. Недавно нами выполнен систематический обзор 12 клинических исследований лекарственного средства Алфлутоп при ХНБС (n=1479) продолжительностью от 1 мес до 5 лет. Согласно полученным данным, применение БКММР обеспечивало снижение интенсивности боли на 26,8–72,9% (в среднем на 56,4%) по сравнению с исходным уровнем [12]. Как видно, этот результат вполне согласуется с данными, полученными в исследовании ИСКРА. Среди работ, включенных в систематический обзор и подтверждающих терапевтический потенциал препарата при ХНБС, следует отметить двойное слепое плацебо-контролируемое исследование О.С. Левина и соавт. [16], полностью соответствующее требованиям доказательной медицины.

Позитивным моментом является отсутствие случаев серьезных осложнений (серьезных НР) на фоне терапии препаратом, особенно с учетом значительной частоты коморбидных заболеваний в исследуемой группе.

Алфлутоп демонстрирует очень хорошую переносимость. Так, в упомянутом выше систематическом обзоре из 12 исследований лишь в 2 были зарегистрированы те или иные нетяжелые и несерьезные НР, связанные с препаратом. Наиболее часто это была кратковременная боль в месте инъекции, не потребовавшая прерывания лечебного курса [12].

Важной частью настоящего исследования стало определение факторов, ухудшающих результаты применения препарата Алфлутоп при ХНБС. Среди них были пожилой возраст, избыточная масса тела, исходно более выраженная боль, а также наличие коморбидной патологии. Можно предположить, что эти факторы указывают на более значимые структурные и функциональные изменения, лежащие в основе формирования ХНБС и уменьшающие эффективность консервативной терапии. В последующем эти факторы должны учитываться при персонифицированной терапии у пациентов с ХНБС.

Заключение. Таким образом, данные исследования ИСКРА подтверждают целесообразность применения препарата Алфлутоп в комплексном лечении пациентов с ХНБС. Очевидными его преимуществами являются быстрый эффект, высокая комплаентность и хорошая переносимость.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Парфенов ВА, Яхно НН, Давыдов ОС и др. Хроническая неспецифическая (скелетно-мышечная) поясничная боль. Рекомендации Российского общества по изучению боли (РОИБ). Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2019;11(2S):7-16. [Parfenov VA, Yakhno NN, Davydov OS, et al. Chronic nonspecific (musculoskeletal) low back pain. Guidelines of the Russian Society for the Study of Pain (RSSP). *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2019;11(2S):7-16. (In Russ.)]. doi: 10.14412/ 2074-2711-2019-2S-7-16

2. Каратеев АЕ, Давыдов ОС, Яхно НН и др. Остеоартрит суставов позвоночника как причина хронической боли в нижней части спины. Научно-практическая ревматология. 2019;57:1-16. [Karateev AE, Davydov OS, Yakhno NN, et al. Spinal osteoarthritis as a cause of chronic low back pain. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya.* 2019;57:1-16. (In Russ.)].

3. Knezevic NN, Candido KD, Vlaeyen JWS, et al. Low back pain. *Lancet.* 2021 Jul 3; 398(10294):78-92. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00733-9. Epub 2021 Jun 8.

4. Chen S, Chen M, Wu X, et al. Global, regional and national burden of low back pain 1990-2019: A systematic analysis of the Global Burden of Disease study 2019. *J Orthop Translat.* 2021 Sep 10;32:49-58. doi: 10.1016/ j.jot.2021.07.005.

5. Orrillo E, Vidal Neira L, Piedimonte F, et al. What Is New in the Clinical Management of Low Back Pain: A Narrative Review. *Cureus.* 2022 Mar 9;14(3):e22992. doi: 10.7759/cureus. 22992. eCollection 2022 Mar.

6. Lee SW, Nguyen D, Mack D, et al. Conservative Management of Low Back Pain. *HCA Healthc J Med.* 2021 Oct 29;2(5):319-328. doi: 10.36518/2689-0216.1261.

7. Cashin AG, Wand BM, O'Connell NE, et al. Pharmacological treatments for low back pain in adults: an overview of Cochrane Reviews. *Cochrane Database Syst Rev.* 2023 Apr 4;4(4):CD013815. doi: 10.1002/14651858. CD013815.pub2.

8. Лила АМ, Алексеева ЛИ, Таскина ЕА, Кашеварова НГ. Остеоартрит как междисциплинарная проблема: алгоритм лечения для терапевтов и врачей общей практики. Современная ревматология. 2021;15(5):68-75. [Lila AM, Alekseeva LI, Taskina EA, Kashevarova NG. Osteoarthritis as an interdisciplinary problem: treatment algorithm for physicians and general practitioners. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal.* 2021;15(5):68-75. (In Russ.)]. doi:10.14412/1996-7012-2021-5-68-75

9. Gellhorn AC, Katz JN, Suri P. Osteoarthritis of the spine: the facet joints. *Nat Rev Rheumatol.* 2013 Apr;9(4):216-24. doi: 10.1038/ nrrheum.2012.199. Epub 2012 Nov 13.

10. Manchikanti L, Boswell MV, Singh V, et al. Prevalence of facet joint pain in chronic spinal pain of cervical, thoracic, and lumbar regions. *BMC Musculoskelet Disord.* 2004 May 28;5:15. doi: 10.1186/1471-2474-5-15.

11. Rustenburg CME, Emanuel KS, Peeters M, et al. Osteoarthritis and intervertebral disc degeneration: Quite different, quite similar. *JOR Spine.* 2018 Oct 19;1(4):e1033. doi: 10.1002/ jsp2.1033. eCollection 2018 Dec.

12. Каратеев АЕ. Хроническая боль в спине как проявление остеоартрита позвоночника: обоснование и практика применения симптоматических средств замедленного действия. Современная ревматология. 2022;16(4):88-97. [Karateev AE. Chronic back pain as a spinal osteoarthritis manifestation: rationale and practice of symptomatic slow acting drugs for osteoarthritis use. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal.* 2022; 16(4):88-97. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2022-4-88-97

13. Лила АМ, Алексеева ЛИ, Таскина ЕА, Кашеварова НГ. Длительное многоцентровое наблюдательное исследование Алфлутопа в России: предварительные результаты (сообщение 1). Современная ревматология. 2023;17(2):57-64. [Lila AM, Alekseeva LI, Taskina EA, Kashevarova NG. Alflutop Russian longitudinal multicentre observational study: preliminary results (message 1). *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal.* 2023; 17(2):57-64. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2023-2-57-64

14. Лила АМ, Таскина ЕА, Алексеева ЛИ, Кашеварова НГ. Длительное многоцентровое наблюдательное исследование препарата Алфлутоп в России (сообщение 2). Современная ревматология. 2023;17(4):75-85. [Lila AM, Taskina EA, Alekseeva LI, Kashevarova NG. Multicenter Longitudinal Observational Study Pharmaceuticals Alflutop in Russia (message 2). *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal.* 2023; 17(4):75-85. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2023-4-75-85

15. Олариу Л, Димитриу Б, Мануэла Эне Д и др. In vitro влияние препарата Алфлутоп на механизмы развития остеоартрита. Вестник Академии румынских ученых. 2017;(6)1:82-99. [Olariu L, Dimitriu B, Manuela Ene D, et al. In vitro effect of Alflutop on the mechanisms of osteoarthritis development. *Vestnik Akademii rumynskikh uchenykh.* 2017;(6)1:82-99. (In Russ.)].

16. Левин ОС, Олюнин ДЮ, Голубева ЛВ. Эффективность алфлутопа при хронической вертеброгенной люмбоишиалгии по данным двойного слепого плацебо-контролируемого исследования. Научно-практическая ревматология. 2004;(4):80-3. [Levin OS, Olyunin DYu, Golubeva LV. Efficacy of alflutop in chronic vertebrogenic lumboishialgia according to a double-blind placebo-controlled study. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya.* 2004;(4):80-3. (In Russ.)].

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
01.12.2023/17.01.2024/22.01.2024

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.

Лила А.М. https://orcid.org/0000-0002-6068-3080
Каратеев А.Е. https://orcid.org/0000-0002-1391-0711
Алексеева Л.И. https://orcid.org/0000-0001-7017-0898
Таскина Е.А. https://orcid.org/0000-0001-8218-3223
Данилов Ан.Б. https://orcid/org/0000-0001-8904-2538
Живолупов С.А. https://orcid.org/0000-0003-0363-102X
Самарцев И.Н. https://orcid.org/0000-0002-7659-9756
Баранцевич Е.Р. https://orcid/org/0000-0003-3804-3877
Рачин А.П. https://orcid.org/0000-0003-4266-0050

Трудности дифференциальной диагностики очаговых образований в легких у пациентки с ревматоидным артритом, получавшей анти-В-клеточную терапию ритуксимабом. Описание клинического случая

Супрун М.Д.[1], Шолкина П.А.[1], Семенова Л.А.[1,2], Ананьева Л.П.[1]

[1]ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва;
[2]ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза», Москва
[1]Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; [2]Россия, 107564, Москва, Яузская аллея, 2, стр. 1А

Представлен клинический случай прогрессирования очаговых образований в легких и сложности трактовки этих изменений у пациентки с ревматоидным артритом, получавшей лечение ритуксимабом и метотрексатом. Подчеркнута сложность проблемы очаговых образований в легких при ревматических заболеваниях, охватывающей широкий спектр дисциплин клинической медицины.

Ключевые слова: *ревматоидный артрит; поражение легких; туберкулема; метотрексат; ритуксимаб; компьютерная томография легких.*
Контакты: *Марина Дмитриевна Супрун;* ***suprunmar131@mail.ru***
Для ссылки: *Супрун МД, Шолкина ПА, Семенова ЛА , Ананьева ЛП. Трудности дифференциальной диагностики очаговых образований в легких у пациентки с ревматоидным артритом, получавшей анти-В-клеточную терапию ритуксимабом. Описание клинического случая. Современная ревматология. 2024;18(1):76–83.* ***DOI:*** *10.14412/1996-7012-2024-1-76-83*

Difficulties in the differential diagnosis of focal lung lesions in a patient with rheumatoid arthritis who has received anti-B-cell therapy with rituximab. Description of a clinical case

Suprun M.D.[1], Sholkina P.A.[1], Semyonova L.A.[1,2], Ananyeva L.P.[1]

[1]V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow; [2]Central Research Institute of Tuberculosis, Moscow
[1]34A, Kashirskoe shosse, Moscow 115522, Russia; [2]2, Yauzskaya Alley, Build. 1A, Moscow 107564, Russia

We present a clinical case of a patient treated with rituximab and methotrexate for rheumatoid arthritis with progressive focal lung lesions that were difficult to interpret. The complexity of the problem of focal lung lesions in rheumatic diseases, which involves a broad spectrum of clinical medical disciplines, is emphasized.

Keywords: *rheumatoid arthritis; lung lesions; tuberculoma; methotrexate; rituximab; computed tomography of the lungs.*
Contact: *Marina Dmitrievna Suprun;* ***suprunmar131@mail.ru***
For reference: *Suprun MD, Sholkina PA, Semyonova LA, Ananyeva LP. Difficulties in the differential diagnosis of focal lung lesions in a patient with rheumatoid arthritis who has received anti-B-cell therapy with rituximab. Description of a clinical case. Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal. 2024;18(1):76–83.* ***DOI:*** *10.14412/1996-7012-2024-1-76-83*

Очаговые образования в легких при ревматических заболеваниях требуют сложного дифференциально-диагностического поиска в связи с разнообразием клинико-инструментальных проявлений и отсутствием малоинвазивных методов, позволяющих установить верный диагноз. Наиболее точным диагностическим методом в настоящее время является биопсия легких, однако сложности выполнения, а также риск, связанный с оперативным вмешательством, значительно ограничивают возможности ее использования.

Под одиночным, *солитарным легочным узлом (СЛУ)* понимают сферическое внутрилегочное образование с четким краем, <3 см в диаметре, не ассоциированное с ателектазом, лимфаденопатией средостения или плевральным выпотом, с возможной кальцификацией или кавитацией [1]. В большинстве случаев симптомы отсутствуют, а характерные признаки при обычной рентгенографии, как правило, не выявляются [2, 3]. СЛУ подразделяют на *солидные* и *субсолидные*. Все субсолидные очаговые образования в свою очередь классифицируют на *СЛУ по типу чистого «матового» стекла и СЛУ, содержащие солидные компоненты* [2, 4, 5].

Дифференциальную диагностику проводят со злокачественными новообразованиями, такими как бронхогенная карцинома, карциноидные опухоли, лимфома и солитарные легочные метастазы, а также с различными доброкачественными причинами, в том числе неспецифическими гранулемами, гранулематозными инфекциями и гамартомами. В настоящее время большинство узлов может быть визуализировано с помощью компьютерной томографии (КТ), что значительно улучшает их обнаружение и характеристику.

Злокачественные новообразования. В ходе скрининговых исследований рака легкого у стационарных пациентов рас-

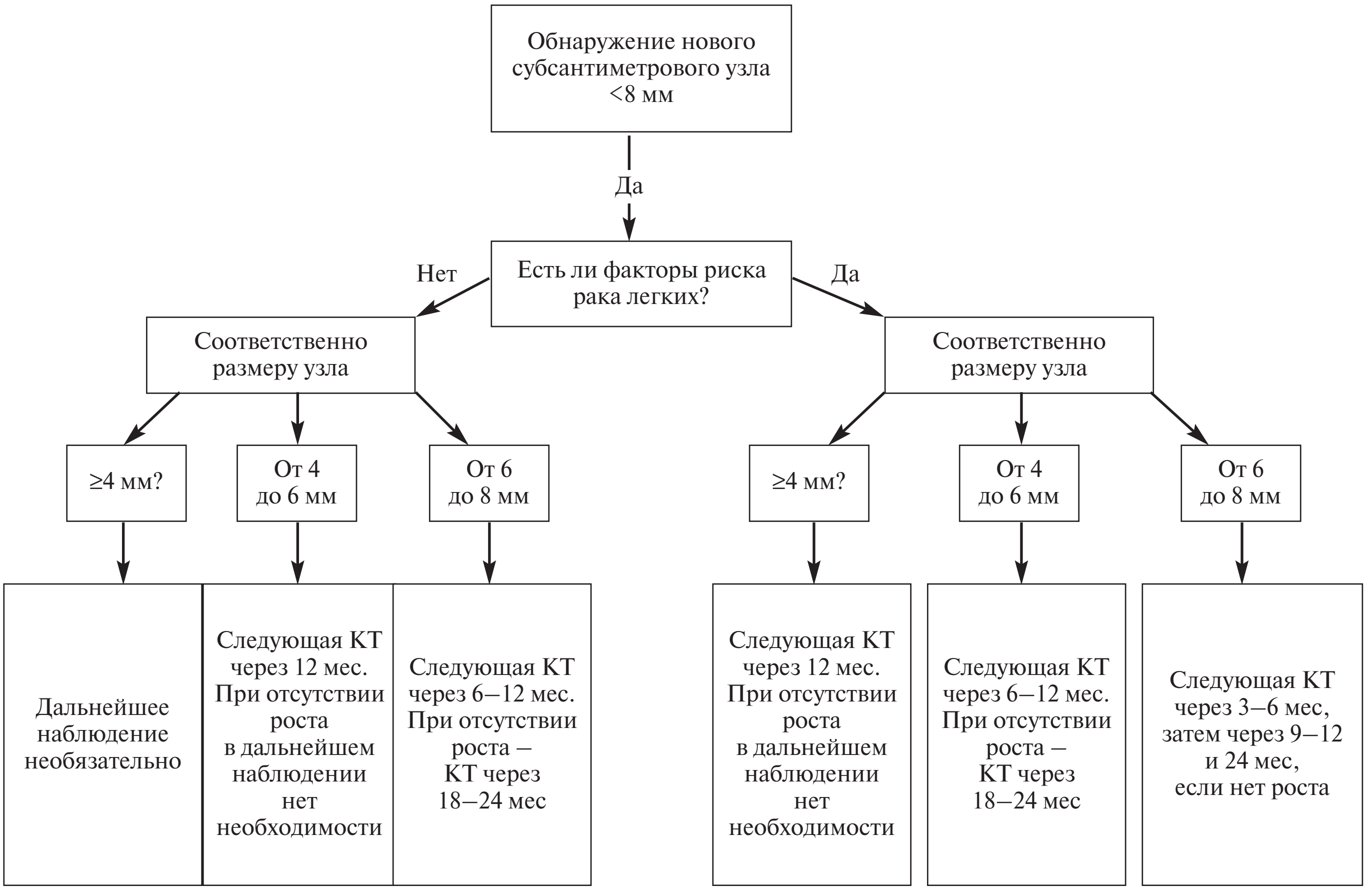


Рис. 1. *Алгоритм действий при обнаружении нового субсантиметрового узла (<8 мм) [1, 4]*
Fig. 1. *Plan of action when a new subcentimetre node (<8 mm) is detected [1, 4]*

пространенность злокачественных новообразований составила 0–1% при узлах размером <5 мм, 6–28% – от 5 до 10 мм, 33–64% – от 11 до 19 мм и 64–82% >20 мм [4, 6]. Алгоритмы действий врача при обнаружении СЛУ разных размеров приведены на рис. 1 (для узлов <8 мм) и рис. 2 (для узлов 8–30 мм).

Доброкачественные опухоли. Наиболее часто доброкачественные одиночные легочные узлы представляют собой инфекционные гранулемы и доброкачественные опухоли, такие как гамартома, на которые приходится приблизительно 10% обнаруженных в легких узлов [2, 5]. На рентгенограмме они имеют вид СЛУ с кальцификацией по типу «попкорна», хотя такой рисунок встречается менее чем в 10% случаев. Эффективным методом диагностики гамартом служит КТ органов грудной клетки (ОГК) высокого разрешения, позволяющая выявить их типичные визуальные признаки: области жира и кальцификаты с прослойками жира [7].

К менее распространенным вариантам СЛУ относят сосудистые и воспалительные образования.

Сосудистые образования. При легочных артериовенозных мальформациях КТ с контрастированием позволяет визуализировать питающую артерию и вену и отличить сосудистые образования от мягкотканных. При подозрении на легочные артериовенозные мальформации с диаметром питающей артерии >2–3 мм рекомендовано выполнение КТ с контрастированием и легочной ангиографии, также следует отказаться от биопсии. Реже СЛУ сосудистого происхождения может быть представлен легочным инфарктом, округлым ателектазом, варикозным расширением вен легких, локальным кровоизлиянием [1].

Инфекция. Приблизительно в 80% случаев доброкачественные узлы представляют собой инфекционные гранулемы [2, 5]. Эндемичные грибы (гистоплазмоз, кокцидиоидомикоз) и микобактерии – наиболее распространенные этиологические факторы инфекционных гранулем, выявляемых в виде СЛУ. Подобные очаги не имеют патогномоничных признаков, поэтому чаще всего их диагностируют только после резекции предполагаемой опухоли [8].

Другие причины. В редких случаях образование доброкачественных узлов может быть связано с гранулематозом Вегенера, ревматоидным артритом (РА), саркоидозом, амилоидозом, синдромом складчатого легкого, перифиссуральными лимфатическими узлами [4].

Ревматоидные узлы (узелки) относятся к числу наиболее частых внесуставных проявлений РА, но редко локализуются в легочной ткани. Развитие внесуставных (системных) проявлений РА ассоциируется с высокими концентрациями ревматоидного фактора (РФ) и антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП). Особенностью ревматоидных узлов, расположенных в легочной ткани, является нередкое их возникновение при минимально выраженных воспалительных изменениях суставов или на стадии ремиссии. Кроме того, имеются публикации о возможной связи образования и ускорения развития ревматоидных

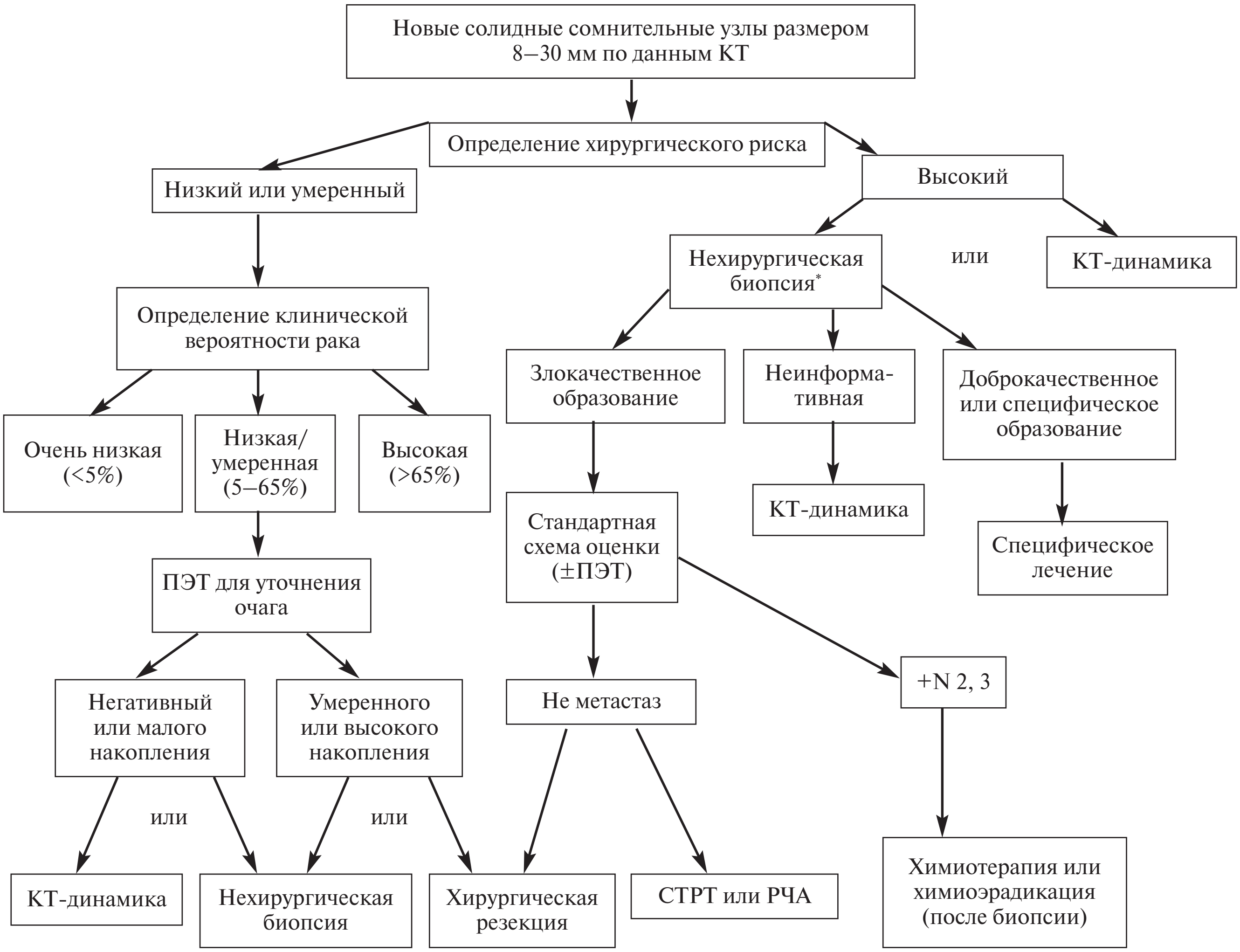


Рис. 2. *Алгоритм действий при обнаружении нового узла диаметром 8–30 мм [1]. *Для пациентов с высоким риском хирургических осложнений рекомендовано дальнейшее наблюдение с помощью КТ в случае, если риск злокачественности низкий или умеренный, либо нехирургическая верификация при высоком риске злокачественности. ПЭТ – позитронно-эмиссионная томография; СТРТ – стереотаксическая радиотерапия; РЧА – радиочастотная абляция [4]; +N 2, 3 – число пораженных лимфатических узлов*

Fig. 2. *Plan of action when a new node with a diameter of 8–30 mm is detected [1]. *In patients at high risk of surgical complications, further observation using CT is recommended if the risk of malignancy is low or moderate, or non-surgical verification if the risk of malignancy is high. PET – positron emission tomography; STRT – stereotactic radiotherapy; RFA – radiofrequency ablation [4]; +N 2, 3 – number of affected lymph nodes*

узелов с применением иммуносупрессивных препаратов (метотрексата – МТ, – тоцилизумаба, D-пеницилламина, солей золота, лефлуномида, инфликсимаба и других ингибиторов фактора некроза опухоли α) [9].

Представляем клиническое наблюдение прогрессирования очаговых образований в легких, у пациентки с РА, получавшей ритуксимаб (РТМ) и МТ.

Пациентка подписала информированное согласие на использование иллюстраций в качестве обучающего материала.

Клиническое наблюдение

***Пациентка А.**, 67 лет, в апреле 2022 г. впервые госпитализирована в ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» (НИИР им. В.А. Насоновой). Дебют заболевания в 2009 г. (в возрасте 51 года) с симметричного артрита мелких суставов кистей, боли в коленных и плечевых суставах, утренней скованности. Заболевание сопровождалось высокой воспалительной активностью, позитивностью по РФ и АЦЦП. Был верифицирован диагноз серопозитивного РА, соответствующего критериям ACR (American College of Rheumatology) 1987 г. и ACR/EULAR (European Alliance of Associations for Rheumatology) 2010 г. Ранее получала терапию лефлуномидом, азатиоприном, МТ, сульфасалазином с недостаточым эффектом. До госпитализации, в декабре 2021 г., при КТ в периферических заднебазальных отделах обоих легких выявлены многочисленные ацинарные узлы от 2 до 10 мм и микроузлы, а также узлы в S9, S10, участки уплотнения в S8 справа, дисковидный ателектаз в S5 слева, расцененные как легочные проявления РА. Рекомендовано провести дифференциальную диагностику со специфическим процессом, пневмонией. Консультирована онкологом, торакальным хирургом, фтизиатром – данных в пользу специфического процесса и онкопатологии не получено.*

При поступлении число болезненных суставов – 6, число припухших суставов – 2, СОЭ по Вестегрену – 56 мм/ч, СРБ – 16,5 мг/л, РФ – 512 МЕ/мл, АЦЦП – 142,1 Ед/мл, антинуклеарный фактор (АНФ) – 1/1280 sp, IgG – 6,2 г/л. КТ ОГК от

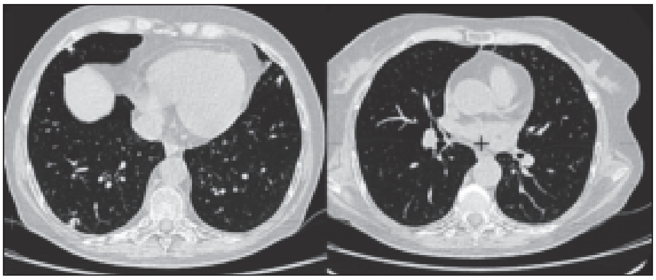


Рис. 3. *КТ ОГК (апрель 2022 г.) Единичные мелкие узлы в нижних отделах легких*
Fig. 3. *Chest CT scan (April 2022). Single small nodes in the lower parts of the lungs*

Рис. 5. *Рентгенограммы стоп (апрель 2022 г.). Участки кистовидной перестройки и эрозивные изменения головок III, IV плюсневых костей. Подвывих III, IV плюснефаланговых суставов и вывих I плюснефалангового сустава*
Fig. 5. *Radiographs of the feet (April 2022). Areas of cystic restructuring and erosive changes in the heads of metatarsals III and IV. Subluxation of the third and fourth metatarsophalangeal joints and dislocation of the first metatarsophalangeal joint*

Рис. 4. *Рентгенограммы кистей (апрель 2022 г.). Сужены суставные щели, больше слева, крупная эрозия в области дистального межфалангового сустава III пальца правой кисти. Участки кистовидных просветлений в костях запястий и пястных головках*
Fig. 4. *X-ray of the hands (April 2022). The joint spaces are narrowed, more prominently on the left side, large erosion of the distal interphalangeal joint of the third finger of the right hand. Areas of cystic lesions in the wrist bones and metacarpal heads*

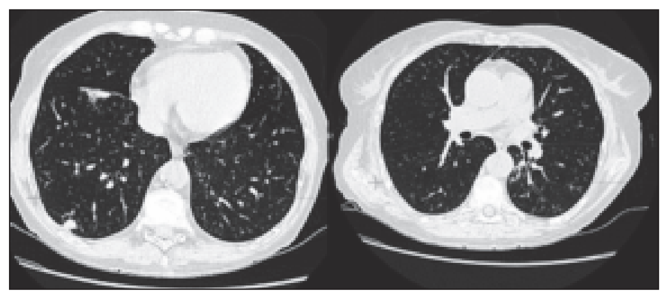


Рис. 6. *КТ ОГК (октябрь 2022 г.). Через 6 мес после первого исследования отмечается увеличение размеров узлов*
Fig. 6. *Chest CT scan (October 2022). 6 months after the first examination, an enlargement of the nodes is detected*

апреля 2022 г.: в субплевральных областях средних и нижних отделов обоих легких выявляются участки уплотнения легочной ткани по типу очагов диаметром от 5 мм и линейных уплотнений с максимальными размерами до 28х6 мм. КТ-признаки атеросклероза аорты и коронарных артерий (рис. 3).

На рентгенограммах кистей и дистальных отделов стоп, выполненных в апреле 2022 г., картина соответствовала хроническому эрозивному артриту (рис. 4, 5).

Подтвержден диагноз: РА серопозитивный, поздняя клиническая стадия, активность высокая (DAS28 – 5,57), эрозивный, рентгенологическая стадия III, с системными проявлениями (ревматоидные узлы интерстициальное заболевание легких со снижением диффузионной способности легких средней степени тяжести, DLCO – 56,9%). Синдром Шегрена с поражением слюнных (ксеростомия, сиалоаденит морфологически верифицированный в 2019 г.) и слезных (кератоконъюнктивит 3-й степени) желез, иммунологические нарушения (АНФ+, АЦЦП+), функциональный класс 2. На первый план в клинической картине выходило поражение суставов. Узлы в легких были расценены как системные проявления в рамках основного заболевания. В связи с активностью РА и отсутствием активации туберкулезной инфекции (Диаскинтест отрицательный) назначен РТМ по 1000 мг внутривенно капельно, возобновлена терапия МТ в стартовой дозе 10 мг подкожно. С учетом наличия существенных ограничений к проведению гормональной терапии (остеопороз, сахарный диабет, глаукома) и стабильного состояния пациентки начато снижение дозы преднизолона. На фоне терапии отмечались уменьшение боли, утренней скованности, улучшение общего самочувствия. В последующем пациентка получала метилпреднизолон 4 мг/сут в сочетании с МТ 10 мг/нед и РТМ каждые 6 мес.

Через 6 мес при КТ ОГК отмечено увеличение размеров узлов. В паренхиме обоих легких обнаружены множественные солидные очаги, с учетом данных предыдущего КТ-исследования и Lung-RADS II, вероятно, – ревматоидные узлы диаметром от 3,7 мм (в S6 правого легкого) до 10 мм (в S10 правого легкого). Изменения по типу бронхиолита в S6, S10 левого легкого. Дисковидный коллапс в S5 левого легкого (рис. 6).

Рекомендована повторная консультация онколога и фтизиатра. В апреле 2023 г. выполнена третья КТ ОГК (через 6 мес после второго исследования; рис. 7). В обоих легких полисегментарно, больше справа, видны множественные (не менее 30) округлые плотные очаги 3–22 мм в диаметре, располагающиеся периваскулярно и субплеврально, наиболее крупные справа в S9/S10 – 15×17 мм (ранее 8,9×11,1 мм) и 14×15 мм (ранее 6,5×6,6 мм), в S4 субплеврально – 15×12 мм (ранее 8,4×9,2 мм), в S7 – 11,7×8,0 мм (ранее 4×5,1 мм), слева в S10 – до 15×22 мм. Размеры всех остальных, более мелких, очагов также увеличились. Появились единичные новые очаги в правом легком размером до 4–5 мм, ранее не визуализировавшиеся. В S7 справа, помимо

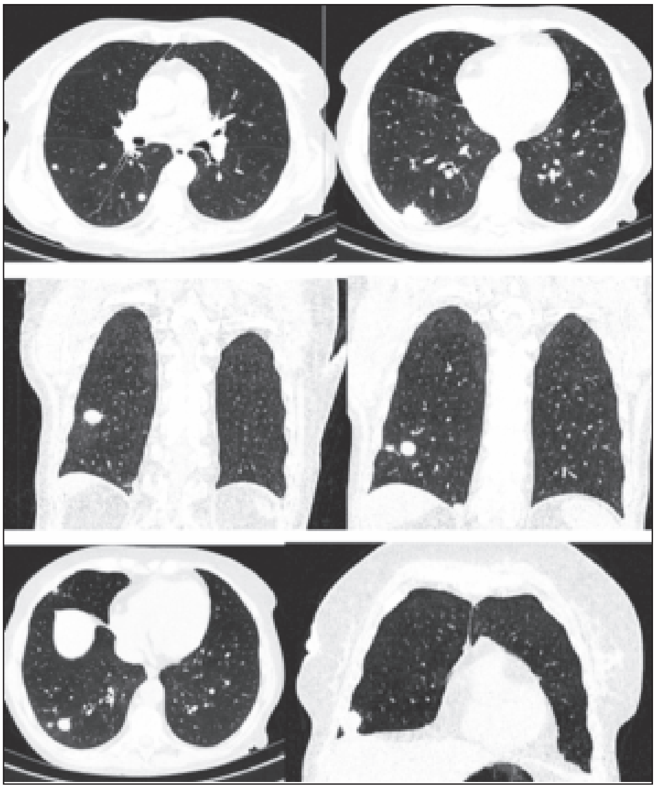


Рис. 7. *КТ ОГК (апрель 2023 г.), третье исследование перед выполнением биопсии легкого*
Fig. 7. *Chest CT scan (April 2023), the third scan before a lung biopsy*

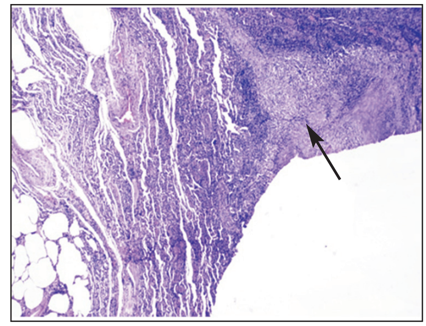


Рис. 8. *Легочная паренхима. Ревматоидный узел (стрелка), очаг фибриноидного некроза, палисадообразно расположенные гистиоциты и лимфоциты по периферии. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 50*
Fig. 8. *Pulmonary parenchyma. Rheumatoid nodule (arrow), focus of fibrinoid necrosis, palisade-shaped histiocytes and lymphocytes at the periphery. Hematoxylin and eosin staining. Magnification ×50*

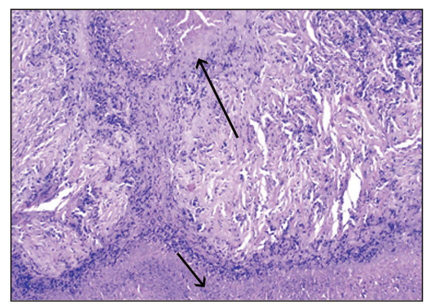


Рис. 9. *Ревматоидные узлы в ткани легкого (стрелки). Очаги «географического» фибриноидного некроза, гистиоциты, лимфоциты по периферии. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 100*
Fig. 9. *Rheumatoid nodules in the lung tissue (arrows), foci with "geographic" fibrinoid necrosis, histiocytes and lymphocytes at the periphery. Hematoxylin and eosin staining. Magnification ×100*

вышеописанных очагов, определяются мелкие перибронхиальные очаговоподобные структуры с формированием картины «дерева в почках». В верхней доле справа – единичные кальцинаты до 3 мм. В верхушках легких пневматизация паренхимы неравномерна, «мозаична» за счет участков слабо выраженного уплотнения паренхимы по типу «матового стекла», перемежающихся с участками нормальной воздушности. Патологического содержимого в плевральных полостях не выявлено. Трахея, бронхи проходимы. Стенки их визуально без особенностей. Средостение не смещено, структурно. Сердце не увеличено. В полости перикарда – физиологическое количество жидкости. В стенках коронарных, брахиоцефальных артерий – кальцинированные атеросклеротические бляшки. Увеличенных внутригрудных, аксиллярных лимфатических узлов не наблюдается, дегенеративно-дистрофические изменения позвоночника. Костно-деструктивных изменений не обнаружено. Консолидированные переломы переднебоковых отрезков V и VI ребер слева, переднего отрезка III ребра справа. Заключение: множественные очаговые изменения в легких, LungRADS 4B (метастазы? легочные проявления РА?). Участок бронхиолита в S7 справа. «Мозаичная» пневматизация верхних отделов легких (вентиляционные, перфузионные нарушения?). Отрицательная динамика в виде существенного увеличения размеров ранее выявленных очагов, появления новых мелких очагов в правом легком и «свежего» участка бронхиолита в S7 справа (см. рис. 7).

Повторно проведены Диаскинтест, квантифероновый тест, при исследовании мокроты на кислотоустойчивые микобактерии получен отрицательный результат. Выполнена биопсия ткани легкого (апрель 2023 г.). Макроскопическое описание (в ЛПУ по месту жительства): фрагмент ткани легкого с наличием округлого плотного образования с четкими границами, серовато-желтоватого цвета, гомогенной структуры. Микроскопическое описание: в присланном материале адекватно удаленный участок ткани легкого – микроскопическая картина сформированной старой солитарной туберкулемы с признаками прогрессирования (освежения) воспалительного процесса, зонами казеозного некроза, неравномерно выраженной мононуклеарной клеточной инфильтрацией, с наличием гигантских многоядерных клеток. Заключение: микроскопическая картина вторичного туберкулеза с формированием старой солитарной туберкулемы с признаками прогрессирования воспалительного процесса.

В то же время при проведении полимеразной цепной реакции ДНК микобактерий туберкулезного комплекса в том же биоптате не обнаружено. Пациентка была повторно консультирована фтизиатром в связи с нетипичной клинической картиной и отсутствием признаков инфицирования микобактериями по данным лабораторных методов исследования. Стекла и блоки биопсийного материала отправлены в учреждение экспертного уровня. Морфологическая картина приведена на рис. 8, 9.

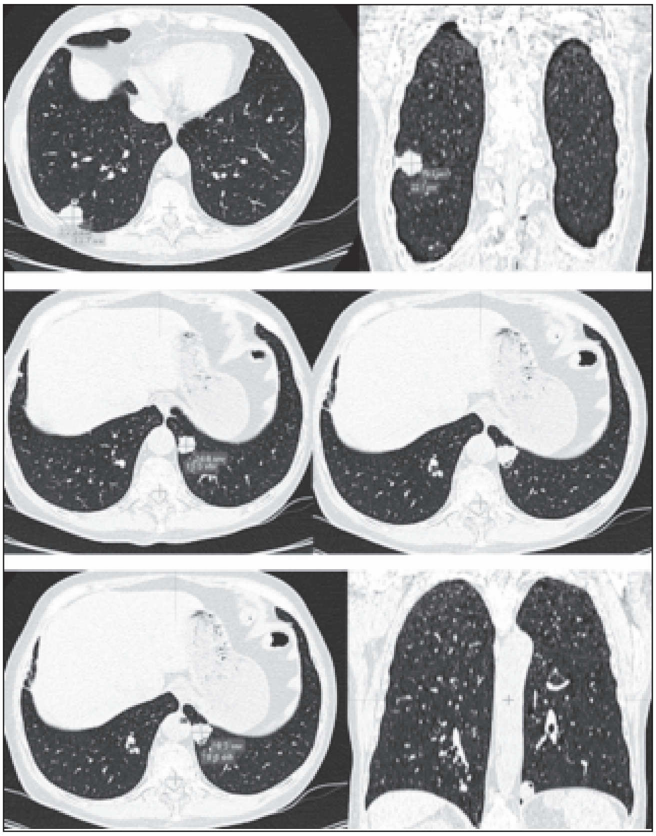


Рис. 10. *КТ ОГК (апрель 2023 г.), четвертое исследование. В обоих легких определяются множественные мелкие солидные очаги и очаговые образования размерами от 1,5 до 23×17×23 мм (наиболее крупный очаг – в S10 правого легкого вдоль костальной плевры). Очаги сосредоточены больше в нижних отделах легких и больше справа. Единичное очаговое образование в S10 слева диаметром 20×19×21 мм в периферических отделах имеет две воздушные полости продолговатой формы 3,9×1,7 и 3,1×1,4 мм. В S6 правого легкого – очаг 6,9 мм с воздушной полостью диаметром 2,1 мм. В S4 средней доли правого легкого вдоль костальной и нижних отделов косой междолевой плевры на фоне фиброзных изменений виден металлический шов – состояние после резекции*

Fig. 10. *Chest CT scan (April 2023), fourth examination. Several small solid foci and focal lesions ranging in size from 1.5 to 23×17×23 mm are detected in both lungs (the largest foci are located in S10 of the right lung along the costal pleura). The lesions are more concentrated in the lower parts of the lungs and more on the right side. A single focal lesion in the peripheral parts in S10 on the left with a diameter of 20×19×21 mm has two elongated air cavities of 3.9×1.7 and 3.1×1.4 mm. In S6 of the right lung there is a 6.9 mm lesion with an air cavity with a diameter of 2.1 mm. In S4 of the middle lobe of the right lung, a metal suture is visible along the costal and lower part of the oblique interlobar pleura against a background of fibrous changes (condition after resection)*

Заключение эксперта: в ткани легкого участок коагуляционного некроза, окруженный фиброзной и грануляционной тканью с очаговой и диффузной слабо выраженной лимфоидной инфильтрацией. При окраске по методу Циля–Нильсена кислотоустойчивые микобактерии не обнаружены. В исследованном материале признаков специфического (туберкулезного) воспаления не наблюдается; продуктивно-некротические изменения в легком могут быть обусловлены РА.

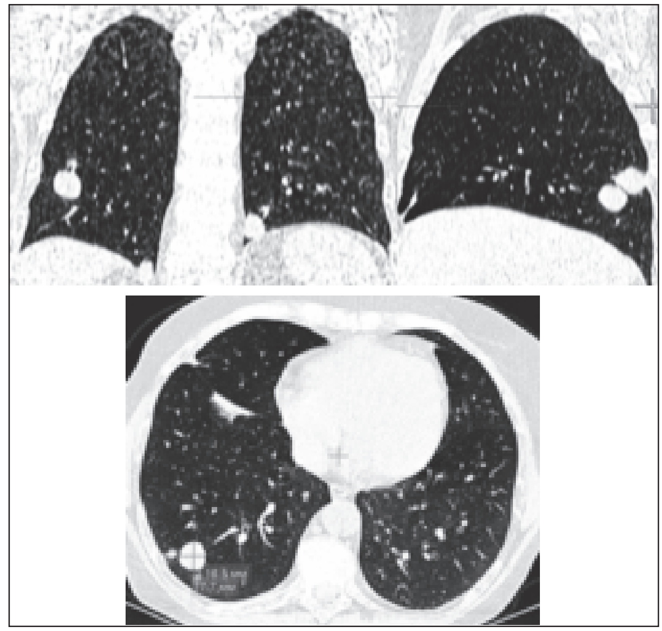


Рис. 11. *КТ ОГК (июль 2023 г.), пятое исследование*

Fig. 11. *Chest CT scan (July 2023), fifth study*

Таким образом, при исследовании биоптата легкого были получены два взаимоисключающих заключения – как в пользу туберкулеза, так и против. Однако отсутствие ДНК туберкулезной микобактерии в биоптате, отрицательные результаты анализа мокроты и Диаскинтеста, а также нехарактерные изменения по данным КТ ОГК и заключение фтизиатра об отсутствии туберкулезного процесса, подкрепленные результатами морфологического исследования биоптата легкого в учреждении экспертного уровня, позволили отвергнуть предположение о наличии поражения легких в рамках онкологического или туберкулезного процесса. Узлы в легких расценивались как системное проявление РА. В январе 2023 г. МТ отменен в связи с отсутствием воспалительных изменений суставов.

В апреле 2023 г. повторно выполнена КТ ОГК (четвертое исследование; рис. 10). Выявлены множественные очаговые образования в обоих легких, сосредоточенные больше в нижних отделах и больше справа, единичные из них с воздушными полостями. Состояние после резекции правого легкого. По сравнению с предыдущим исследованием от октября 2022 г. отмечалась разнонаправленная динамика: отдельные очаги увеличились (до +6,0 мм), появились полости распада, явления бронхиолита в S7 справа регрессировали.

Состояние пациентки оставалось стабильным, наблюдалась полная клиническая ремиссия в виде нормализации СОЭ, уровня СРБ, отсутствия болезненных и припухших суставов. Жалобы со стороны респираторного тракта отсутствовали.

Поскольку объективных данных, указывающих на туберкулезный и онкологический процесс, не получено, принято решение о продолжении терапии РТМ. В то же время был отменен МТ. На фоне монотерапии РТМ картина в легких стабилизировалась, отрицательной динамики при КТ ОГК в июле 2023 г. не выявлено: визуализировались ревматоидные узлы в S10 слева (26×16,5×18,5 мм) и в S6 справа (22×17×16,5 мм) гомогенной структуры без полостей, без динамики (рис. 11).

В декабре 2023 г. стабилизация легочного процесса сохранялась, роста ревматоидных узлов не зафиксировано.

Обсуждение. Представленные данные подчеркивают сложность проблемы дифференциальной диагностики поражения легких при ревматических заболеваниях, в частности при РА, охватывающей широкий спектр дисциплин клинической медицины. В приведенном наблюдении обращает на себя внимание прогрессирование легочных образований на фоне комбинированной терапии МТ и РТМ, которое прекратилось после отмены МТ, что дает основание обсуждать связь развития ревматоидных узлов легочной локализации с лечением этим препаратом.

Настороженность в отношении поражения легких (КТ ОГК выполнялась раз в 6 мес и далее каждые 3 мес) позволила вовремя обнаружить увеличение размеров очагов, в кратчайшие сроки выполнить биопсию легкого и при морфологическом исследовании исключить иные причины солидного образования в легких, подтвердив наличие ревматоидного узла, отменить МТ и достигнуть стабилизации процесса без отмены РТМ и без клинического ухудшения.

Уникальность нашего наблюдения заключается в отрицательной динамике, проявившейся именно в росте внутрилегочных очагов на фоне терапии МТ, в то время как, по данным литературы, наиболее частые осложнения такой терапии – инфекции и пневмонит [10]. Спектр типичных результатов их визуализации и осложнений, связанных с лечением, весьма разнообразен [11]. Наше наблюдение напоминает описанный A. Balbir-Gurman и соавт. [12] случай развития легочных узлов со стерильным плевральным выпотом на фоне терапии МТ у пациентки с псориатическим артритом. Интересно, что в упомянутом случае узелки в легких были выявлены через год после начала терапии МТ, когда была впервые выполнена КТ ОГК в связи с одышкой. Отмена МТ, как и у нашей пациентки, привела к стабилизации процесса и прекращению прогрессирования легочных образований. Однако задержка с проведением КТ ОГК (исследование проведено лишь после появления одышки) повлекла за собой позднюю отмену МТ и развитие осложнений терапии.

Заключение. Наше наблюдение позволяет обсуждать возможность монотерапии РТМ у пожилых пациентов с поражением легких с целью снижения у них риска инфекционных и других неблагоприятных реакций. Можно также отметить, что даже использование «золотого стандарта» диагностики – биопсии легкого – не всегда позволяет однозначно определить генез образований и иногда требуется повторное исследование стекол на экспертном уровне или повторная биопсия. По-видимому, можно также обсуждать разную (в зависимости от клинической ситуации) частоту выполнения КТ ОГК у пациентов с ревматическими заболеваниями, имеющих поражение легких в рамках основного заболевания.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Gould MK, Donington J, Lynch WR, et al. Evaluation of individuals with pulmonary nodules: when is it lung cancer? Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2013 May; 143(5 Suppl):e93S-e120S. doi: 10.1378/chest.12-2351.

2. Furman AM, Dit Yafawi JZ, Soubani AO. An update on the evaluation and management of small pulmonary nodules. *Future Oncol.* 2013 Jun;9(6):855-65. doi: 10.2217/fon.13.17.

3. Пузик ВИ, Уварова ОА, Авербах ММ. Патоморфология современных форм легочного туберкулеза. Москва: Медицина; 1973. 216 с.
[Puzik VP, Uvarova OA, Averbakh MM *Patomorfologiya sovremennykh form legochnogo tuberkuleza* [Pathomorphology of modern forms of pulmonary tuberculosis]. Moscow: Meditsina; 1973. 216 p.].

4. Порханов ВА, Шульженко ЛВ, Поляков ИС и др. Диагностика солитарных очаговых образований легких и стратегия диспансерного наблюдения за пациентами. Казанский медицинский журнал. 2016;(5):736-743.
[Porhanov VA, Shulzhenko LV, Polyakov IS, et al. Diagnosis of solitary pulmonary nodules and patients follow-up strategy. *Kazanskii meditsinskii zhurnal.* 2016;(5):736-743. (In Russ.)].

5. Ray JF 3rd, Lawton BR, Magnin GE, et al. The coin lesion story: update 1976. Twenty years' experience with thoracotomy for 179 suspected malignant coin lesions. *Chest.* 1976 Sep;70(03):332-6. doi: 10.1378/chest.70.3.332.

6. Wahidi MM, Govert JA, Goudar RK, et al; American College of Chest Physicians. Evidence for the treatment of patients with pulmonary nodules: when is it lung cancer?: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest*. 2007 Sep; 132(3 Suppl):94S-107S. doi: 10.1378/chest.07-1352.

7. Siegelman SS, Khouri NF, Scott WW Jr, et al. Pulmonary hamartoma: CT findings. *Radiology*. 1986 Aug;160(2):313-7. doi: 10.1148/radiology.160.2.3726106.

8. Gribetz AR, Damsker B, Bottone EJ, et al. Solitary pulmonary nodules due to nontuberculous mycobacterial infection. *Am J Med.* 1981 Jan;70(1):39-43. doi: 10.1016/0002-9343(81)90409-5.

9. Сатыбалдыев АМ, Ананьева ЛП. Ревматоидные узлы в паренхиме легких при ревматоидном артрите. Научно-практическая ревматология. 2019;57(3):349-355.
[Satybaldyev AM, Ananyeva LP. Rheumatoid nodules in the lung parenchyma in rheumatoid arthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya.* 2019;57(3):349-355. (In Russ.)].

10. Conway R, Low C, Coughlan RJ, et al. Methotrexate and lung disease in rheumatoid arthritis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arthritis Rheumatol.* 2014 Apr; 66(4):803-12. doi: 10.1002/art.38322.

11. Chansakul T, Dellaripa PF, Doyle TJ, Madan R. Intra-thoracic rheumatoid arthritis: Imaging spectrum of typical findings and treatment related complications. *Eur J Radiol.* 2015 Oct;84(10):1981-91. doi: 10.1016/j.ejrad.2015.07.008.

12. Balbir-Gurman A, Guralnik L, Best LA, et al. Accelerated pulmonary nodulosis and sterile pleural effusion in a patient with psoriatic arthropathy during methotrexate therapy: a case report. *J Clin Rheumatol.* 2009 Feb; 15(1):29-30. doi: 10.1097/RHU.0b013e31817de10b.

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
01.12.2023/20.01.2024/23.01.2024

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. Пациентка подписала информированное согласие на использование иллюстраций в качестве обучающего материала.

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.

Супрун М.Д. https://orcid.org/0000-0001-5285-8226
Шолкина П.А. https://orcid.org/0009-0002-0634-5627
Семенова Л.А. https://orcid.org/0000-0002-1782-7763
Ананьева Л.П. https://orcid.org/0000-0002-3248-6426

Клинический случай системной склеродермии у мужчины: гендерные различия и возможности капилляроскопии

Трофимова А.С., Шохин А.А., Трофимов Е.А., Шостак М.С.

ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург
Россия, 195015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41

Описан пациент с подострым течением системной склеродермии (ССД) и трехфазным синдромом Рейно в дебюте. Диагноз установлен в соответствии с критериями ACR/EULAR 2013 г. В течение 8 мес после начала заболевания у пациента развилась классическая картина ССД с полиорганным поражением, а при проведении капилляроскопии сосудов ногтевого ложа были выявлены признаки активной стадии склеродермической ангиопатии. Проанализированы факторы неблагоприятного течения ССД.

Ключевые слова: *системная склеродермия; капилляроскопия; синдром Рейно.*
Контакты: *Анна Сергеевна Трофимова;* ***anna.trofimova@szgmu.ru***
Для ссылки: *Трофимова АС, Шохин АА, Трофимов ЕА, Шостак МС. Клинический случай системной склеродермии у мужчины: гендерные различия и возможности капилляроскопии. Современная ревматология. 2024;18(1):84–89.* ***DOI:*** *10.14412/1996-7012-2024-1-84-89*

Clinical case of systemic sclerosis in a male patient: gender differences and possibilities of capillaroscopy

Trofimova A.S., Shokhin A.A., Trofimov E.A., Shostak M.S.

North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Ministry of Health of Russia, St. Petersburg
41, Kirochnaya Street, St. Petersburg 195015, Russia

A patient with a subacute course of systemic sclerosis (SSc) and a three-phase Raynaud's phenomenon at the onset of the disease is described. The diagnosis was made in accordance with the ACR/EULAR 2013 criteria. Within 8 months of disease onset, the patient developed the classic picture of SSc with multiple organ involvement, and nailfold capillaroscopy showed signs of the active stage of scleroderma angiopathy. The factors for an unfavorable course of SSc were analyzed.

Keywords: *systemic sclerosis; capillaroscopy; Raynaud's phenomenon.*
Contact: *Anna Sergeevna Trofimova;* ***anna.trofimova@szgmu.ru***
For reference: *Trofimova AS, Shokhin AA, Trofimov EA, Shostak MS. Clinical case of systemic sclerosis in a male patient: gender differences and possibilities of capillaroscopy. Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal. 2024;18(1):84–89.* ***DOI:*** *10.14412/1996-7012-2024-1-84-89*

Системная склеродермия (ССД) – прогрессирующее полисиндромное заболевание с поражением кожи, опорно-двигательного аппарата, внутренних органов (легких, сердца, пищеварительного тракта, почек) и распространенными вазоспастическими нарушениями по типу синдрома Рейно (СР). В основе развития ССД лежит поражение соединительной ткани с преобладанием фиброза, а также повреждение сосудов по типу облитерирующего эндартериолита [1].

В зависимости от распространенности кожных изменений выделяют две клинические формы ССД: лимитированную и диффузную [2]. Основное различие заключается в степени поражения кожи, а также в скорости прогрессировании заболевания и вовлечения внутренних органов. При лимитированной ССД, которая является самым распространенным вариантом, поражение кожи ограничивается лицом и конечностями до локтевых и коленных сгибов и происходит более постепенно. Напротив, диффузная ССД характеризуется более распространенным и выраженным поражением кожи с быстрым прогрессированием и вовлечением внутренних органов и сопровождается высокой смертностью [3]. Помимо этого, различают ювенильную ССД, развивающуюся у детей, и перекрестную форму, при которой наблюдается сочетание ССД с другим ревматическим заболеванием с четкой нозологической очерченностью [4].

Этиология заболевания, как и его триггерные механизмы, до конца неясны, однако начальные изменения в сосудах, вероятно, связаны с воздействием различных инфекционных агентов, цитотоксических Т-клеток, свободных радикалов и аутоантител к эндотелиальным клеткам [5]. При поражении кровеносных сосудов, являющемся начальным звеном патогенеза ССД, наблюдается субэндотелиальное скопление активированных фибробластов или миофибробластов с избыточной продукцией коллагена I типа и внеклеточного матрикса. Отмечаются пролиферация интимы при отсутствии значительного воспаления, увеличение эндотелиальных клеток, нарушение ангиогенеза, тонуса и проницаемости сосудов, активация тромбоцитов и повышенная коагуляция при сниженном фибринолизе. Один из факторов, опосредующих формирование сосудистой дисфункции, – нарушение баланса вазоконстрикторов (эндотелина) и вазодилататоров (NO) [3].

Заболеваемость ССД варьируется от 3,7 до 19 на 1 млн населения в год. Общая летальность составляет до 5,3 случая на 1 млн. Женщины болеют в 5–7 раз чаще мужчин, а пик заболеваемости приходится на 30–60 лет [1].

Диагностика ССД на поздних стадиях, сопровождающихся характерным поражением кожи, значительными изменениями органов и облитерирующей васкулопатией, не вызывает трудностей. Однако ранняя диагностика этого заболевания остается сложной клинической проблемой, прежде всего из-за необходимости назначения лечения до возникновения необратимых органных повреждений. С целью верификации диагноза в настоящее время используются классификационные критерии ACR/EULAR (American College of Rheumatology / European Alliance of Associations for Rheumatology) 2013 г. [6] (табл. 1). Несмотря на большое число параметров, высокую чувствительность (91%) и специфичность (92%) этих критериев, нередки случаи запоздалой диагностики при их использовании. Пациенты с повышенным риском развития ССД с СР, специфическими аутоантителами и/или специфическими капилляроскопическими аномалиями, не набирают достаточного числа баллов для подтверждения диагноза. Кроме того, на ранних стадиях заболевания возможно бессимптомное поражение органов, в то время как клинические признаки появляются позднее [7]. По данным канадского регистра, у 359 пациентов задержка диагностики ССД составляла 6,1 года после возникновения СР и 2,7 года после появления прочих симптомов заболевания. В России диагноз устанавливался через 2,0–2,7 года после возникновения СР при диффузной форме ССД и только через 4,8–6,5 года при лимитированной [7].

Таблица 1. Классификационные критерии ССД ACR/EULAR 2013 г.
Table 1. Classification criteria for systemic sclerosis ACR/EULAR (2013)

Показатель	Вариант признаков	Баллы
1. Уплотнение и утолщение кожи обеих рук выше ПФС	–	9
2. Уплотнение и утолщение кожи пальцев	Отек пальцев Все пальцы дистальнее ПФС	2 4
3. Дигитальная ишемия	Язвочки Рубчики	2 3
4. Телеангиэктазии	–	2
5. Капилляроскопические изменения	–	2
6. ЛАГ и/или ИЗЛ	–	2
7. СР	–	3
8. Специфичные аутоантитела (к Scl70, антицентромерные, к РНК-полимеразе III)	–	3
Пункты 2 и 3 включают по два варианта признаков. В общую сумму баллов добавляется только максимальное значение признака. Диагноз ССД можно установить при сумме баллов >9.		

Примечание. ПФС – пястно-фаланговые суставы; ЛАГ – легочная артериальная гипертензия; ИЗЛ – интерстициальное заболевание легких.

На основании исследований ранней стадии заболевания и его эволюции было сделано заключение о том, что «терапевтическим окном», когда может быть достигнут максимальный эффект лечения, при диффузной форме является первый год заболевания, а при лимитированной – первые 3–5 лет. Факторы неблагоприятного прогноза (ранние признаки острой диффузной ССД) определяют необходимость ургентной, агрессивной терапии заболевания [8]. При этом для назначения адекватной терапии важен правильный диагноз, что требует полного обследования пациента, в том числе на наличие или отсутствие критериев диагноза. Критерии ACR 1980 г. и критерии, предложенные Н.Г. Гусевой (1975), использовавшиеся в нашей стране, не включали капилляроскопию ногтевого ложа (КНЛ) как метод диагностики ССД. Критерии EULAR/ACR 2013 г. расширили спектр обследований, на которые следует обращать внимание. Также с учетом необходимости раннего начала терапии, в пределах «терапевтического окна», EUSTAR (EULAR Scleroderma Trials and Research Group) предложила критерии «очень ранней ССД» – подход VEDOSS (Very Early Disease Of Systemic Scleroderma). Положительный результат теста на антинуклеарные антитела (АНА), СР и плотный отек пальцев рассматриваются как «красные флаги», т. е. основные признаки, заставляющие подозревать ССД. Для подтверждения диагноза требуются дополнительные тесты, в частности КНЛ и определение специфических антител (антицентромерных антител и антител к топоизомеразе I, или к Scl70). Известно, что у пациентов с капилляроскопическими изменениями, имеющих специфические аутоантитела, в 65,9 и 72,7% случаев заболевание прогрессировало до критериальной ССД через 5 и 10 лет соответственно. Таким образом, подход VEDOSS позволил идентифицировать пациентов на самой ранней стадии болезни, т. е. в оптимальные сроки для назначения специфической терапии [9–12].

КНЛ – неинвазивный, безопасный, простой и быстрый метод изучения сосудов микроциркуляторного русла. Она позволяет визуально оценить локальную капиллярную сеть ногтевого ложа, обнаружить структурные изменения капилляров и нарушение капиллярного кровотока. Наиболее подробно в отечественной литературе капилляроскопические изменения описаны Р.Т. Алекперовым [13]. Выделяют следующие патологические паттерны КНЛ:

1. Расширение капилляров (увеличение диаметра >20 мкм), представленное двумя типами: гомогенным и неравномерным. В последнем случае имеется только ограниченное увеличение диаметра капилляра (микроаневризма). Гомогенно расширенные капилляры с диаметром >50 мкм также называют мегакапиллярами.

2. Микрогеморрагии и капиллярный тромбоз. Имеют вид темных точечных пятен; геморрагии появляются вследствие нарушения целостности капиллярной стенки и отложения гемосидерина в периваскулярном пространстве; они часто ассоциируются с расширением, а также с тромбозом капилляров.

3. Снижение числа (редукция) капилляров. Приводит к формированию участков, лишенных капилляров (аваскулярные

Таблица 2. Стадии капилляроскопических изменений [14]
Table 2. Stages of capillaroscopic changes [14]

Стадия	Описание
Ранняя	Небольшое количество гигантских капилляров и микрокровоизлияний при сохранении организации и плотности капилляров
Активная	Увеличение числа гигантских капилляров и микрокровоизлияний, умеренная дезорганизация капиллярного русла
Поздняя	Прогрессирующая дезорганизация капиллярного русла, обширные аваскулярные области, а также неоангиогенез (густые капиллярные петли)

Рис. 1. *Кожные проявления у пациента К. Натяжение кожи передней поверхности шеи (а), отек кожи лица (б, г), интактная область спины (в)*[1]
Fig. 1. *Skin lesions in patient K. with SSc: skin tightness on the anterior surface of the neck (а), facial skin edema (б, г), intact area on the back (в)*

участки); обычно они появляются при агрессивном течении ССД.

4. Ангиогенез (новообразование капилляров). Определяются чрезмерно извитые, ветвящиеся (кустовидные) капилляры, ≥4 капиллярные петли внутри одного дермального сосочка, чрезмерно удлиненные капилляры.

В настоящее время в мире широко используется классификация капилляроскопических изменений M. Cutolo и соавт. [14] (табл. 2).

КНЛ вызывает большой интерес как метод обнаружения ранних сосудистых нарушений, предшествующих другим патологическим проявлениям заболевания. В настоящее время она по праву может считаться «золотым стандартом» морфологической оценки капилляров ногтевого ложа, а благодаря раннему выявлению изменений микроциркуляторного русла – первичным методом диагностики при подозрении на ССД [15]. Помимо этого, учитывая характер капилляроскопических изменений, объективно отражающих стадию и активность ССД-ангиопатии, КНЛ позволяет оценивать прогноз и эффективность проводимой терапии [13].

Представляем описание пациента с ССД, трехфазным СР, активной капилляроскопической стадией, полиорганным поражением и резистентностью к стандартной цитостатической терапии. Пациент подписал информированное согласие на публикацию своих персональных данных.

Клиническое наблюдение

Пациент К.*, 36 лет, электросварщик, поступил с жалобами на скованность пальцев рук, их побеление, посинение и покраснение, боль при воздействии холода, боль в мелких суставах кистей, уплотнение кожи шеи, предплечий и кистей, общую слабость. Семейный анамнез отягощен – системная красная волчанка (СКВ) у матери и родной сестры пациента.*

Считает себя больным с июля 2022 г., когда через 1 мес после перенесенного острого респираторного заболевания появились фебрильная лихорадка по вечерам, нарастающие отеки стоп и голеней. К августу 2022 г. состояние ухудшилось – нарастали отеки верхних и нижних конечностей, возникли отек и натяжение кожи передней поверхности шеи, отмечалось прогрессирование трехфазного СР. Впервые госпитализирован в ревматологическое отделение, установлен диагноз ССД, в связи с диффузным поражением кожи, быстротой прогрессирования заболевания проведена пульс-терапия метилпреднизолоном 500 мг трижды, назначены метотрексат (МТ) 15 мг/нед и метилпреднизолон 8 мг/сут внутрь. Однако терапия не дала эффекта, и в декабре пациент повторно госпитализирован в ревматологическое отделение Клиники им. Э.Э. Эйхвальда ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова».

При объективном осмотре обращало на себя внимание распространенное поражение кожи: индурация кожи кистей, предплечий, лица, передней поверхности шеи. Кожа тыла кистей с трудом собиралась в складку. Отмечалось ограничение разгибания шеи, вызванное натяжением кожи ее передней поверхности, которая также была отечна и с трудом собиралась в складку (рис. 1). На кончиках пальцев рук видны рубчики. Кожный счет – 22 балла из 51 возможного (по шкале Rodnan). Трехфазный СР, провоцируемый воздействием холода и эмоциональным стрессом (рис. 2). При пальпации лучезапястных суставов с обеих сторон – умеренная болезненность, разгибание в правом лучезапястном суставе ограничено до 15°, движения в суставах кистей также ограничены, тест сжатия кистей отрицательный. Со стороны других органов и систем без особенностей.

Общий и биохимический анализы крови и анализ мочи без значимых отклонений. Отмечено повышение уровня СРБ до

[1]Цветные рисунки к этой статье представлены на сайте: mrj.ima-press.net

13,6 мг/л (<0,5 мг/л). Иммунологическое исследование подтвердило наличие специфических для ССД аутоантител: АНА в титре >1:1280, антител к Scl70 >100 Ед/мл (норма <25 Ед/мл). Уровень С3-, С4-компонентов комплемента без отклонений.

На электрокардиограмме зарегистрированы синусовый ритм, возможные фиброзные изменения нижней стенки левого желудочка, неспецифические нарушения реполяризации. При рентгенологическом исследовании обнаружена ахалазия пищевода 1-й степени. По данным эхокардиографии (ЭхоКГ) расчетное систолическое давление в легочной артерии повышено до 37 мм рт. ст., в остальном без значимых отклонений. Компьютерная томография органов грудной клетки свежих очаговых и инфильтративных изменений в легких не выявила, отмечена минимальная внутригрудная лимфаденопатия.

При КНЛ (рис. 3) наблюдалась активная стадия склеродермической ангиопатии: большинство капилляров были расширены и извиты. Определялись множественные геморрагии, а также участки неоангиогенеза, эритроцитарные «сладжи», снижение плотности капиллярных петель.

Во время госпитализации проведена пульс-терапия циклофосфамидом 1000 мг однократно и метилпреднизолоном 500 мг трижды. В связи с недостаточным эффектом терапии МТ в течение 6 мес (сохранение склеродермы, артралгий, высокий уровень СРБ) он заменен на мофетила микофенолат (ММФ) 1 г/сут.

В феврале 2023 г. пациент вновь госпитализирован в Клинику им. Э.Э. Эйхвальда. Отмечалось незначительное уменьшение кожных и суставных изменений. Доза ММФ повышена до 2 г/сут. Учитывая недостаточный эффект базисных противовоспалительных препаратов, сохранение выраженной индурации кожи, артралгий и скованности суставов, выполнены внутривенная инфузия ритуксимаба в дозе 500 мг и спустя 2 нед (март 2023 г.) – повторное введение ритуксимаба 500 мг. При выписке: кожный счет в сравнении с декабрем 2022 г. снизился с 22 до 17 баллов, отечность голеней и частота возникновения СР уменьшились. Пациент указал на значительное улучшение общего самочувствия и уменьшение слабости.

Выписан в удовлетворительном состоянии с окончательным диагнозом: ССД, диффузная форма, подострое течение: индурация кожи лица, шеи, кистей, предплечий (кожный счет – 17 баллов по Rodnan), СР, дигитальные рубчики, полиартралгии, эзофагит, косвенные признаки ЛАГ (систолическое давление в легочной артерии – 37 мм рт. ст), капилляроскопические (активный склеродермический тип изменений) и иммунологические (наличие антител к Scl70) нарушения.

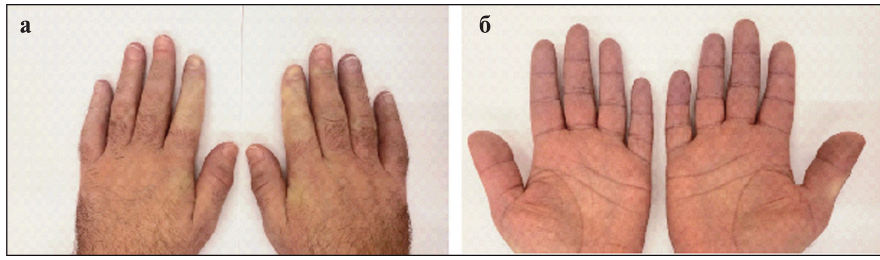


Рис. 2. *Кисти пациента К. во время атаки СР. Выраженная ишемия указательных пальцев (а), акроцианоз (б)*
Fig. 2. *Patient's K. hands during Raynaud's phenomenon attack: pronounced ischemia of the index fingers (а), acrocyanosis (б)*

Рекомендовано продолжить лечение ММФ 2 г/сут, метилпреднизолоном 8 мг/сут, омепразолом 40 мг/сут, нифедипином 10 мг/сут, кардиомагнилом 75 мг/сут. Повторный цикл введения ритуксимаба в дозе 1000 мг запланирован через 6 мес.

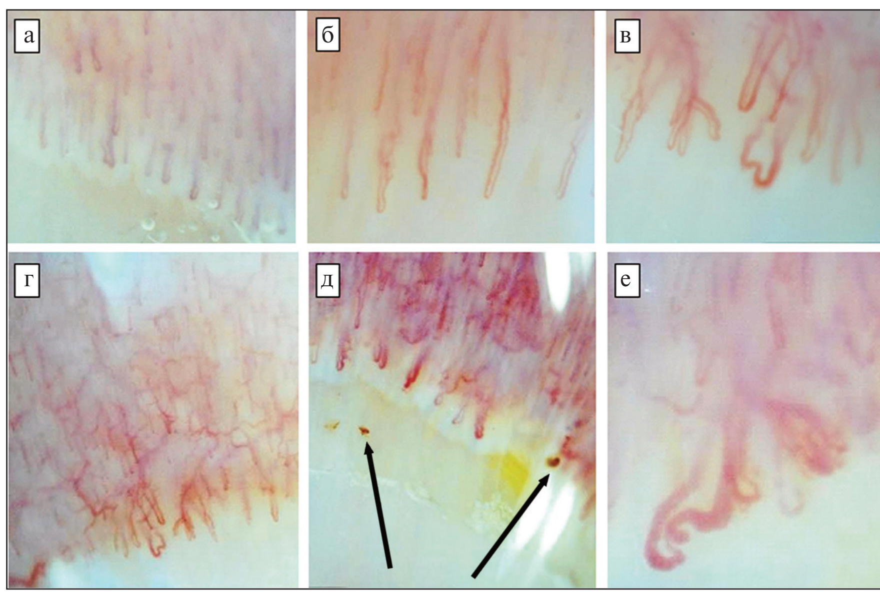


Рис. 3. *Капилляроскопическая картина сосудов ногтевого ложа у здорового добровольца (а, б) и у пациента К. (в–е). Признаки неоангиогенеза (в, е), дезорганизация капиллярного русла (г), полнокровие капилляров – эритроцитарные «сладжи». стрелками указаны геморрагии (д)*
Fig. 3. *Capillaroscopic pattern of the nailfold vessels: in a healthy volunteer (а, б), in patient K. (в–е). Neoangiogenesis (в, е), capillary disorganization (г); engorgement of capillaries – "erythrocyte sludges", hemorrhages are indicated by arrows (д)*

Обсуждение. У мужчин ССД протекает более тяжело, чем у женщин: на ранних стадиях чаще отмечается поражение легких и мышц, выше уровень антител к Scl70 и белков острой фазы [16]. Также известно, что у мужчин меньше время от начала СР до установления диагноза [17]. По данным C. Peoples и соавт. [18], также имеются различия в течении заболевания, вовлечении внутренних органов, частоте развития СР и склеродактилии, иммунологических маркерах, а также 10-летней выживаемости. Основные клинические различия в течении ССД у мужчин и женщин приведены в табл. 3.

В российском сравнительном исследовании Н.Г. Гусевой и соавт. [19] также было выявлено преобладание диффузной

Таблица 3. Основные гендерные различия клинической картины ССД
Table 3. Significant gender-specific differences in the clinical picture of SSc

Критерий	Мужчины	Женщины
Возраст дебюта, годы	43,8	46,4
10-летняя выживаемость (с момента появления симптомов), %	45	62
Более частая форма, %	Диффузная – 34,4	Лимитированная – 58,3
Частота СР, %	84,1	94
Частота склеродактилии, %	83,2	75
Вовлечение органов	Наиболее часто ИЗЛ, сердце, выраженное поражение кожи, ЖКТ и опорно-двигательный аппарат	Наиболее часто периферические сосуды
Основная причина смерти, связанная с ССД	ИЗЛ	ЛАГ
Иммунологические нарушения	Наиболее часто антитела к топоизомеразе I и U3-РНП	Наиболее часто АНА и антитела к центромерам
Перекрестный синдром	Чаще с поли-/дерматомиозитом	Чаще с СКВ

Примечание. ЖКТ – желудочно-кишечный тракт; U3-РНП – U3-рибонуклеопротеин (фибрилларин).

формы ССД у мужчин с распространенным поражением кожи, преимущественно индуративными изменениями, выраженными нарушениями микроциркуляции, поражением сердца, интерстициальным легочным фиброзом с развитием ЛАГ. Эти данные прямо соотносятся с нашим клиническим наблюдением, доказывая классическое течение ССД по «мужскому фенотипу», с развитием диффузной формы, индуративным поражением кожи лица, шеи, кистей, СР, капилляроскопическими изменениями, соответствующими активному склеродермическому типу; наличием эзофагита, полиартралгий, а также косвенных признаков ЛАГ при отсутствии признаков ИЗЛ, значимого поражения сердца и опорно-двигательного аппарата.

По данным зарубежной литературы, прогностически неблагоприятными факторами смертности от ССД являются диффузная форма, ИЗЛ, дигитальные язвы, шум трения сухожилий, мужской пол, поздний возраст начала заболевания и изолированная ЛАГ (с учетом смертей непосредственно от ССД) как в общей, так и в женской когортах. В мужской когорте наблюдаются те же факторы риска, за исключением изолированной ЛАГ и ИЗЛ [18, 20, 21]. Немаловажным является и повышенный риск развития злокачественных новообразований (ЗНО). Так, у 32 (19,5%) из 164 пациентов с ССД в когорте Waikato возникли ЗНО, в большинстве случаев у мужчин. Наиболее часто встречались ЗНО кожи (n=14, 43,7%), груди (n=6, 18,7%) и лимфома (n=5, 15,6%) [22].

КНЛ, в свою очередь, может иметь не только диагностическое, но и прогностическое значение, что демонстрирует наше клиническое наблюдение. Так, по данным регистра EUSTAR, поздняя стадия склеродермической ангиопатии чаще наблюдается у позитивных по антителам к Scl70 пациентов с диффузной формой болезни [23]. M. Bredemeier и соавт. [24] обнаружили, что тяжесть капилляроскопических нарушений у больных ССД напрямую связана с активностью заболевания легких, особенно при относительно небольшой продолжительности ССД (⩽5 лет). Интересно наблюдение P. Ostojić и M. Damjanov [25], которые обнаружили значительно более низкую плотность капилляров у пациентов с ЛАГ, связанной с ССД, по сравнению с пациентами без ЛАГ. Отмечается, что снижение плотности капилляров, хотя и в меньшей степени, имелось и у пациентов с идиопатической ЛАГ по сравнению с группой контроля. Выявлена корреляция между плотностью капилляров и тяжестью ЛАГ как при ССД, так и при идиопатической ЛАГ. Потеря капилляров в динамике является независимым маркером общего прогрессирования заболевания, появления новых дигитальных язв, нарастания поражения легочных сосудов, фиброза кожи [26].

В нашем наблюдении в первую очередь обращает на себя внимание совокупность множества факторов неблагоприятного течения ССД: мужской пол и отягощенный семейный анамнез по СКВ, диффузная форма и раннее развитие СР, выраженная капилляроскопическая картина, а также косвенные признаки ЛАГ по данным ЭхоКГ. Перечисленные факторы морбидности и высокий риск летальности диктуют необходимость ранней ургентной терапии заболевания, в данном случае – назначения анти-В-клеточного препарата (ритуксимаб).

Заключение. Представленный клинический случай демонстрирует важность всестороннего обследования пациента и оценки тяжести течения заболевания с помощью всех имеющихся в настоящей момент маркеров. Диагностическая и прогностическая ценность, а также безопасность и низкая стоимость КНЛ делают ее первоочередным методом исследования при подозрении на ССД.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Мазуров ВИ, редактор. Клиническая ревматология. Руководство для врачей. 3-е издание. Москва: Е-ното; 2021. 696 с. [Mazurov VI, editor. *Klinicheskaya revmatologia. Rukovodstvo dlya vrachei* [Clinical rheumatology. Guide for doctors]. 3rd edition. Moscow: E-noto; 2021 696 p.].
2. Wollheim FA. Classification of systemic sclerosis. Visions and reality. *Rheumatology (Oxford)*. 2005 Oct;44(10):1212-6. doi: 10.1093/rheumatology/keh671. Epub 2005 May 3.
3. Meier FM, Frommer KW, Dinser R et al; EUSTAR Co-authors. Update on the profile of the EUSTAR cohort: an analysis of the

EULAR Scleroderma Trials and Research group database. *Ann Rheum Dis.* 2012 Aug; 71(8):1355-60. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200742.

4. Ананьева ЛП. Основные формы системной склеродермии: особенности клиники и диагностики. Русский медицинский журнал. 2013;(6):322.
[Ananyeva LP. The main forms of systemic scleroderma: features of the clinic and diagnosis. *Russkii meditsinskii zhurnal.* 2013;(6):322. (In Russ.)].

5. Giovannetti A, Straface E, Rosato E, et al. Role of Alarmins in the Pathogenesis of Systemic Sclerosis. *Int J Mol Sci.* 2020 Jul 15; 21(14):4985. doi: 10.3390/ijms21144985.

6. Ананьева ЛП. Новые классификационные критерии системной склеродермии (лекция). Научно-практическая ревматология. 2013;51(5):539-544.
[Ananyeva LP. New classification criteria for scleroderma systematica (a lecture). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya.* 2013;51(5): 539-544 (In Russ.)].

7. Lepri G, Bellando Randone S, Matucci-Cerinic M, Guiducci S. Early diagnosis of systemic sclerosis, where do we stand today? *Expert Rev Clin Immunol.* 2022 Jan;18(1):1-3. doi: 10.1080/1744666X.2022.2015327.

8. Гусева НГ. Системная склеродермия: ранняя диагностика и прогноз. Научно-практическая ревматология. 2007;(1):39-45.
[Guseva NG. Systemic scleroderma: early diagnosis and prognosis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya.* 2007;(1):39-45 (In Russ.)].

9. Guiducci S, Bellando-Randone S, Matucci-Cerinic M. A New Way of Thinking about Systemic Sclerosis: The Opportunity for a Very Early Diagnosis. *Isr Med Assoc J.* 2016 Mar-Apr;18(3-4):141-3.

10. Bellando-Randone S, Matucci-Cerinic M. Very early systemic sclerosis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2019 Aug;33(4):101428. doi: 10.1016/j.berh.2019.101428. Epub 2019 Sep 3.

11. Bellocchi C, Chung A, Volkmann ER. Predicting the Progression of Very Early Systemic Sclerosis: Current Insights. *Open Access Rheumatol.* 2022 Sep 15;14:171-186. doi: 10.2147/OARRR.S285409.

12. Koenig M, Joyal F, Fritzler MJ, et al. Autoantibodies and microvascular damage are independent predictive factors for the progression of Raynaud's phenomenon to systemic sclerosis: a twenty-year prospective study of 586 patients, with validation of proposed criteria for early systemic sclerosis. *Arthritis Rheum.* 2008 Dec;58(12):3902-12. doi: 10.1002/art.24038

13. Алекперов РТ. Капилляроскопия в диагностике синдрома Рейно и системной склеродермии. Научно-практическая ревматология. 2008;(3):31-34.
[Alekperov RT. Capillaroscopy in the diagnosis of Raynaud's syndrome and systemic scleroderma. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya.* 2008;(3):31-34. (In Russ.)].

14. Cutolo M, Sulli A, Pizzorni C, Accardo S. Nailfold videocapillaroscopy assessment of microvascular damage in systemic sclerosis. *J Rheumatol.* 2000 Jan;27(1):155-60.

15. Lambova SN, Müller-Ladner U. Nailfold capillaroscopy in systemic sclerosis – state of the art: The evolving knowledge about capillaroscopic abnormalities in systemic sclerosis. *J Scleroderma Relat Disord.* 2019 Oct;4(3):200-211. doi: 10.1177/2397198319833486.

16. Carreira PE, Carmona L, Joven BE, et al; the EUSTAR co-authors. Gender differences in early systemic sclerosis patients: a report from the EULAR scleroderma trials and research group (EUSTAR) database. *Clin Exp Rheumatol.* 2018 Jul-Aug;36 Suppl 113(4):68-75.

17. De Angelis R, Giuggioli D, Bajocchi G, et al; Systemic sclerosis PRogression INvestiGation group (SPRING). Sex-related Differences in Systemic Sclerosis: A Multicenter Cross-sectional Study From the National Registry of the Italian Society for Rheumatology. *J Rheumatol.* 2022 Feb;49(2):176-185. doi: 10.3899/jrheum.210794.

18. Peoples C, Medsger TA Jr, Lucas M, et al. Gender differences in systemic sclerosis: relationship to clinical features, serologic status and outcomes. *J Scleroderma Relat Disord.* 2016 May-Aug;1(2):177-240. doi: 10.5301/jsrd.5000209.

19. Гусева НГ, Волков АВ, Старовойтова МН. Особенности клинических проявлений и течения системной склеродермии в зависимости от пола и возраста начала болезни. Терапевтический архив. 2004;(5):7-11.
[Guseva NG, Volkov AV, Starovoytova MN. Features of clinical manifestations and course of systemic scleroderma depending on gender and age of onset of the disease. *Terapevticheskii arkhiv.* 2004;(5):7-11. (In Russ.)].

20. Ferri C, Valentini G, Cozzi F, et al; Systemic Sclerosis Study Group of the Italian Society of Rheumatology (SIR-GSSSc). Systemic sclerosis: demographic, clinical, and serologic features and survival in 1,012 Italian patients. *Medicine (Baltimore).* 2002 Mar;81(2): 139-53. doi: 10.1097/00005792-200203000-00004.

21. Freire M, Rivera A, Sopeca B, et al; RESCLE investigators, Autoimmune Diseases Study Group (GEAS). Clinical and epidemiological differences between men and women with systemic sclerosis: a study in a Spanish systemic sclerosis cohort and literature review. *Clin Exp Rheumatol.* 2017 Sep-Oct;35 Suppl 106(4):89-97.

22. Rees MS, Frampton C, White DHN, Solanki KK. Increased malignancies in our Waikato cohort of patients with systemic sclerosis. *Int J Rheum Dis.* 2021 Apr;24(4):555-561. doi: 10.1111/1756-185X.14091.

23. Ingegnoli F, Ardoino I, Boracchi P, Cutolo M; EUSTAR co-authors. Nailfold capillaroscopy in systemic sclerosis: data from the EULAR scleroderma trials and research (EUSTAR) database. *Microvasc Res.* 2013 Sep;89:122-8. doi: 10.1016/j.mvr.2013.06.003.

24. Bredemeier M, Xavier RM, Capobianco KG, et al. Nailfold capillary microscopy can suggest pulmonary disease activity in systemic sclerosis. *J Rheumatol.* 2004 Feb;31(2): 286-94.

25. Ostojić P, Damjanov N. Different clinical features in patients with limited and diffuse cutaneous systemic sclerosis. *Clin Rheumatol.* 2006 Jul;25(4):453-7. doi: 10.1007/s10067-005-0041-0.

26. Avouac J, Lepri G, Smith V, et al. Sequential nailfold videocapillaroscopy examinations have responsiveness to detect organ progression in systemic sclerosis. *Semin Arthritis Rheum.* 2017 Aug;47(1):86-94. doi: 10.1016/j.semarthrit.2017.02.006.

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
31.08.2023/03.11.2023/06.11.2023

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.

Трофимова А.С. https://orcid.org/0000-0001-5926-7912
Шохин А.А. https://orcid.org/0009-0000-5440-237X
Трофимов Е.А. https://orcid.org/0000-0003-3236-4485
Шостак М.С. https://orcid.org/0000-0001-5449-7372

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ / CLINICAL OBSERVATIONS

Поражение позвоночника при подагре, симулирующее спондилоартрит (клинический случай)

Кузьмина Я.И., Елисеев М.С.

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

В статье представлен случай поражения поясничного отдела позвоночника у пациента 37 лет с подагрой, который на протяжении нескольких лет наблюдался с диагнозом спондилоартрита. Поражение позвоночника в рамках подагры было подтверждено с помощью двухэнергетической компьютерной томографии. Это относительно новый метод диагностики микрокристаллических артритов, который позволяет верифицировать отложения уратов при атипичном течении заболевания, особенно при поражении осевого скелета. Показано преимущество современной стратегии лечения подагры, заключающейся в достижении и поддержании целевых значений мочевой кислоты путем назначения адекватных доз ингибиторов ксантиноксидазы (фебуксостат в дозе 120 мг/сут) при одновременной профилактике приступов артрита (колхицин в низких дозах).

Ключевые слова: *подагра; поражение позвоночника при подагре; спондилоартрит; фебуксостат; двухэнергетическая компьютерная томография.*
Контакты: *Максим Сергеевич Елисеев;* ***elicmax@yandex.ru***
Для ссылки: *Кузьмина ЯИ, Елисеев МС. Поражение позвоночника при подагре, симулирующее спондилоартрит (клинический случай). Современная ревматология. 2024;18(1):90–94.* ***DOI:*** *10.14412/1996-7012-2024-1-90-94*

Spinal involvement in gout simulating spondyloarthritis (clinical case)

Kuzmina Y.I., Eliseev M.S.

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

The article presents a case of the lumbar spine involvement in a 37-year-old patient with gout who was observed for several years with a diagnosis of spondyloarthritis. Spinal involvement in the context of gout was confirmed by dual-energy computed tomography. This is a relatively new method for the diagnosis of microcrystalline arthritis, which makes it possible to detect urate deposits in the atypical course of the disease, especially when the axial skeleton is affected. We demonstrate the advantages of the modern gout treatment strategy of achieving and maintaining target uric acid levels by prescribing appropriate doses of xanthine oxidase inhibitors (febuxostat at a dose of 120 mg/day) while preventing arthritis flares (low-dose colchicine).

Keywords: *gout; spinal involvement in gout; spondyloarthritis; febuxostat; dual-energy computed tomography.*
Contact: *Maxim Sergeevich Eliseev;* ***elicmax@yandex.ru***
For reference: *Kuzmina YI, Eliseev MS. Spinal involvement in gout simulating spondyloarthritis (clinical case). Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal. 2024;18(1):90–94.* ***DOI:*** *10.14412/1996-7012-2024-1-90-94*

Подагра – системное тофусное заболевание, развивающееся в связи с воспалением в органах и системах в местах отложения кристаллов моноурата натрия у лиц с гиперурикемией, обусловленной внешнесредовыми и/или генетическими факторами [1].

Клинически подагра чаще всего проявляется внезапными приступами моно- или, реже, олигоартрита, характеризующимися типичными признаками: острым началом (максимальная интенсивность боли наблюдается в 1-е сутки), быстрым нарастанием симптомов воспаления (боль, отечность, гиперемия, ограничение подвижности пораженных суставов) и быстрым же их обратным развитием даже без симптоматической противовоспалительной терапии [2].

Чаще поражаются периферические суставы, как правило, нижних конечностей. Острые приступы артрита суставов стоп, прежде всего I плюснефаланговых суставов (ПлФС), обычно соответствуют классической картине подагры, и вероятность их вовлечения гораздо выше, чем любых других суставов [3]. Однако, чем больше длительность подагры, тем чаще вовлекаются суставы, расположенные ближе к позвоночнику, с его возможным последующим поражением.

До последнего времени подобные случаи считались казуистическими, однако появляется все больше публикаций о поражении осевого скелета при подагре – от клинически интактного до приводящего к тяжелым осложнениям, таким как пара- и тетраплегия [4–6]. Сегодня эта локализация по-прежнему считается редкой, что расходится с высокой частотой выявления подобных изменений по данным современных инструментальных исследований и увеличивающимся числом описаний клинических случаев, демонстрирующих позднюю диагностику и лечебные ошибки у пациентов с подагрой и поражением позвоночника. Так, зачастую жалобы на боль в позвоночнике при подагре могут игнорироваться либо ошибочно объясняются другими причинами, не связанными с основным заболеванием.

Учитывая, что боль в спине – одна из наиболее частых причин визита к врачу [7], заподозрить поражение позвоночника при подагре довольно трудно.

Представляем случай поражения позвоночника при подагре у молодого пациента, наблюдавшегося с диагнозом спондилоартрита (СпА).

Клиническое наблюдение

Пациент Е.*, 37 лет, считает себя больным в течение 9 лет, с 2014 г., когда впервые возникли острые приступы артрита I ПлФС, коленных и голеностопных суставов. Приступы в течение нескольких дней купировались приемом нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), колхицина либо внутрисуставным введением глюкокортикоидов (ГК). В биохимическом анализе крови отмечалось повышение уровня мочевой кислоты (МК) до 800 мкмоль/л. Диагноз подагры верифицирован вскоре после дебюта. Был назначен аллопуринол с постепенной титрацией дозы до 800 мг/сут, при этом уровень МК не снижался <450 мкмоль/л. Предпринималась попытка назначения фебуксостата в дозе 80 мг/сут, однако сывороточный уровень МК оставался повышенным (400–500 мкмоль/л), в связи с чем было решено вернуться к приему аллопуринола. Несмотря на терапию, нарастали воспалительные изменения суставов (локтевых, лучезапястных, мелких суставов кистей), с 2018 г. (с 32 лет) артрит принял хроническое течение. Тогда же был назначен метилпреднизолон в максимальной дозе 32 мг/сут перорально с последующим ее снижением до 8 мг/сут. Артрит был купирован, однако при попытках дальнейшего снижения дозы отмечались его рецидивы. В начале 2020 г. на волосистой части головы, в области локтевых суставов впервые появились высыпания, подозрительные на псориатические. Дерматологом диагноз псориаза не подтвержден. Применял местно ГК с положительным эффектом (полное исчезновение высыпаний).*

В декабре 2020 г. впервые возникла боль в поясничном отделе позвоночника с быстрым развитием неврологической симптоматики (парапарез нижних конечностей с нарушением чувствительности в них, нарушение функции тазовых органов). При магнитно-резонансной томографии (МРТ) была выявлена грыжа межпозвоночного диска L_V–S_I с компрессией спинного мозга на этом уровне. В августе 2021 г. проведена дискэктомия, наблюдался временный эффект – регресс неврологической симптоматики. Однако через несколько месяцев вновь появилась стойкая выраженная боль в позвоночнике. В феврале 2022 г. выполнена термическая невротомия ганглиев задних корешков спинномозговых нервов поясничного отдела, в марте 2022 г. – повторная дискэктомия с последующей фиксацией сегмента L_V–S_I, однако боль в спине сохранялась. Интенсивность боли была максимальной в ночное время и утренние часы, уменьшалась после приема НПВП. В марте 2022 г. ревматолог по месту жительства предположил наличие псориатического СпА, проводившаяся терапия (НПВП, метилпреднизолон до 16 мг/сут) не позволяла купировать боль.

В августе 2023 г. пациент был госпитализирован в ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им В.А. Насоновой» с жалобами на выраженную боль в поясничном отделе позвоночника (до 85 мм по визуальной аналоговой шкале, ВАШ), а также боль и припухание коленных, голеностопных, лучезапястных суставов, мелких суставов кистей. При осмотре: артрит коленных суставов, суставов стоп, лучезапястных суставов, выраженная боль и ограничение движений в поясничном отделе позвоночника (модифицированный тест Шобера – 1 см, боковые наклоны туловища – по 4 см в каждую сторону) с иррадиацией боли по задней поверхности бедра. При визуальном осмотре тофусы не обнаружены. СОЭ по Вестергрену – 64 мм/ч, СРБ – 2,8 мг/л, МК – 782 мкмоль/л, креатинин – 114 мкмоль/л, HLA-B27 не выявлен. При УЗИ стоп определялись внутрисуставные тофусы в области I и II ПлФС, при рентгенографии стоп – кистовидные образования с четкими контурами – симптом «пробойника» (рис. 1). При МРТ поясничного отдела позвоночника выявлены послеоперационные изменения в области L_V–S_I с явлениями локального миозита многораздельных мышц спины, данных, указывающих на активный и хронический спондилит, не получено (рис. 2). В области многораздельной мышцы на уровне остистого и поперечных отростков S_I – скопление свободной жидкости по ходу листков фасции. При МРТ крестцово-подвздошных суставов (КПС) признаков патологического процесса не отмечено. Генез боли в позвоночнике оставался неясен, пациенту была проведена двухэнергетическая (ДЭ) компьютерная томография (КТ), обнаружено наличие множественных кластерных участков отложения МК во всех паравертебральных мышцах, в мышцах и зонах энтезисов в области таза, по ходу передней и задней продольной связок, связок КПС (рис. 3). В стационаре пациенту был назначен фебуксостат (Аденурик®) 80 мг/сут с последующим повышением дозы до 120 мг/сут и колхицин 1,0 мг/сут. Спустя 2 мес отмечалось явное уменьшение боли в позвоночнике с 85 до 30 мм по ВАШ, уровень МК сыворотки – 330 мкмоль/л.

Обсуждение. Имеющиеся у пациента симптомы полностью соответствовали современным классификационным критериям диагноза подагры (вовлечение I ПлФС, рецидивирующие типичные приступы артрита, стойкое повышение уровня МК, наличие ультразвукового феномена «двойного контура» и типичного поражения суставов на рентгенограммах

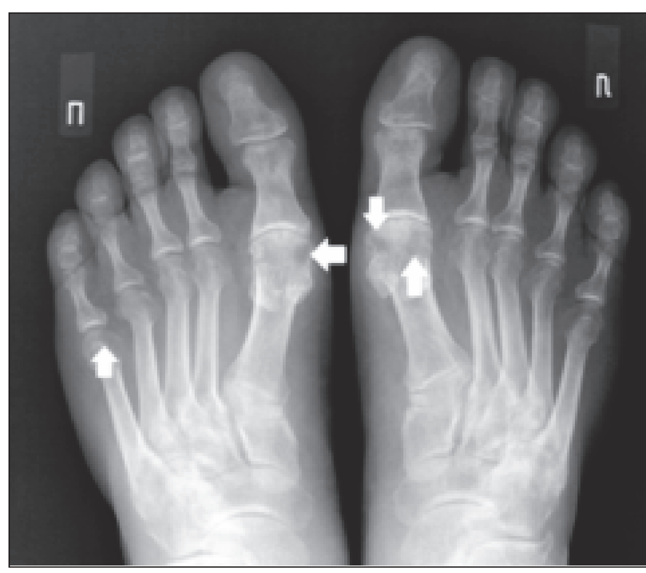


Рис. 1. *Рентгенограмма дистальных отделов стоп пациента Е. Стрелками указаны участки кистовидной перестройки с четкими контурами*
Fig. 1. *X-ray of the distal aspect of the feet of patient E. The arrows indicate areas of cyst-like restructuring with clear contours*

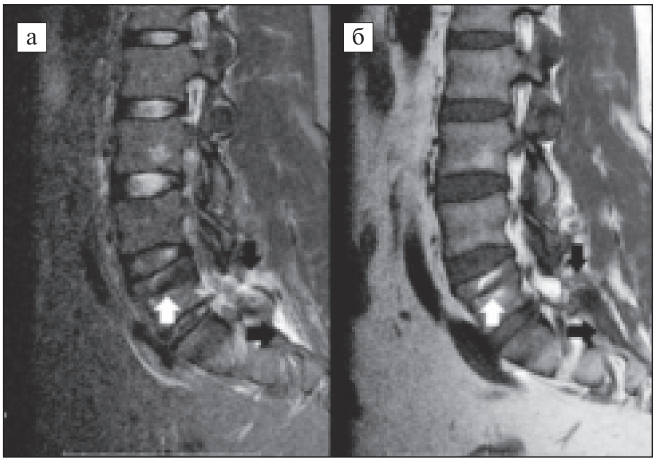


Рис. 2. *МРТ поясничного отдела позвоночника пациента Е. в сагиттальной плоскости в режимах STIR (а) и T1 (б). Черными стрелками указаны участки локального миозита и скопление жидкости по ходу листков фасции, белыми стрелками – шумовой дефект от металлоконструкции. Отсутствуют типичные для спондилита изменения*
Fig. 2. *MRI of the lumbar spine of patient E. in the sagittal plane in STIR (a) and T1 mode (b). Black arrows indicate areas of localized myositis and fluid accumulation along the fascial sheets, white arrows indicate a "noise" defect from the metallic structure. There are no changes typical of spondylitis*

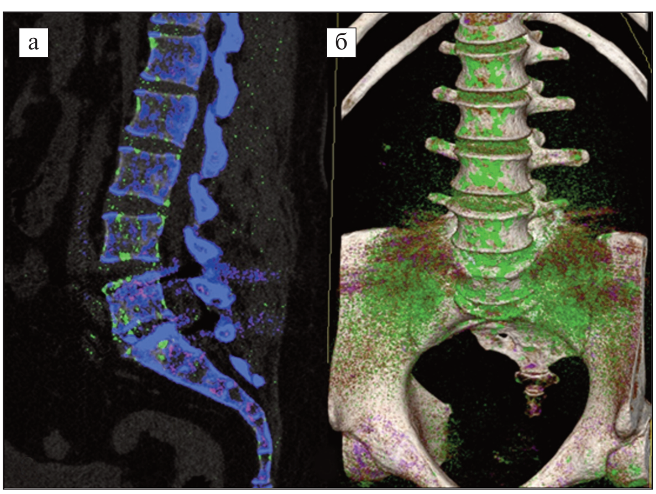


Рис. 3. *ДЭ КТ поясничного отдела пациента Е. в двухмерном режиме (а) и 3D-реконструкция (б). Зеленым отмечены места отложения кристаллов моноурата натрия*[1]
Fig. 3. *Dual-energy CT scan of the lumbar spine of patient E. in two-dimensional mode (a) and 3D reconstruction (b). The areas where sodium monourate crystals are deposited are marked in green*

стоп). Однако, учитывая жалобы на боль смешанного ритма в позвоночнике с преобладанием воспалительного компонента и поражение кожи в анамнезе, подозрительное на псориатическое, логичным представляется предположение о сочетании у пациента двух конкурирующих заболеваний, которое было высказано врачами по месту жительства. Тем не менее очевидно, что данные клинического и инструментального обследования пациента не укладывались в критерии псориатического артрита CASPAR (ClaASification Criteria for Psoriatic Arthritis) 2006 г. [8]. Так, изменения, выявленные при МРТ поясничного отдела позвоночника, не соответствовали проявлениям спондилита [9, 10]: отсутствовали типичный симптом Романуса и жировая дегенерация костного мозга в позвонках, отражающая наличие хронического спондилита. В то же время при МРТ не обнаружены и характерные изменения, которые можно было расценить как отложения кристаллов моноурата натрия (как правило, тофусы имеют вид однородных гипоинтенсиных образований и неоднородных гиперинтенсивных в режиме Т2 [11, 12]). Чаще всего это внутрикостные очаги с формированием краевых костных эрозий или изолированное образование в мягких тканях, очень редко – отек мягких тканей [11]. При поражении мягких тканей в раннее опубликованных работах тофусы определялись как объемные образования, которые в первую очередь расценивались как опухоли или проявление инфекционного процесса [13–15]. Данные изменения нельзя было также рассматривать и как признаки спондилита. При КТ не обнаружены характерные проявления, которые позволяли бы предположить как тофусное поражение позвоночника, так и СпА. Выявленные дегенеративно-дистрофические изменения, признаки спондилеза также не помогли объяснить генез боли.

Поражение позвоночника при подагре было описано в 1950 годах [16, 17] и считалось казуистикой. Однако внедрение в практику МРТ и КТ поменяло это представление. По данным R.M. Konatalapalli и соавт. [18], при проведении КТ у пациентов с длительностью подагры более 3 лет изменения позвоночника, которые расцениваются как возможные проявления подагры (внутрикостные тофусы), обнаруживаются в 35% случаев. При этом могут вовлекаться любые отделы позвоночника, нередко отмечается поражение нескольких отделов одновременно. J.C. King и C. Nicholas [19] отмечают, что почти в половине случаев (44%) это поясничный, чуть реже – шейный (39%), а также грудной (17%) отделы. У нашего больного ни МРТ, ни КТ не позволили идентифицировать причину боли, при том что предшествующее лечение у нейрохирурга было неэффективным. Предположение, что патология позвоночника связана исключительно с основным заболеванием (подагрой), должно быть подтверждено объективными данными, имеющими решающее значение для окончательной верификации генеза боли в позвоночнике. В связи с этим проведение ДЭ КТ представлялось единственно верным решением.

По данным различных исследований, чувствительность ДЭ КТ при подагре составляет 87–90%, а специфичность – 83–84% [20, 21], при тофусной форме подагры чувствительность метода достигает 100%, при безтофусной – 64% [22]. В представленном клиническом случае при ДЭ КТ были выявлены типичные признаки подагрического аксиального поражения позвоночника.

Принципиально важно, что избранная нами и единственно правильная тактика ведения пациента, включающая в соответствии с современными принципами лечения хронической подагры комбинацию максимальных доз наиболее мощного на сегодняшний день уратснижающего препарата фебуксостата (Аденурик®) 120 мг с низкими дозами колхицина, привела к практически полному избавлению пациента от

[1]Цветные рисунки к этой статье представлены на сайте: mrj.ima-press.net

боли и достижению целевого уровня МК в сыворотке крови. Ошибочным был отказ от использования максимальных доз фебуксостата, несмотря на явную неэффективность препарата в отношении снижения уровня МК даже в дозе 80 мг/сут. Вполне вероятно, что столь тяжелого течения подагры с вовлечением позвоночника и осевых суставов можно было бы избежать, если бы эта тактика была использована исходно. Так, по нашим данным, даже в тех случаях, когда целевого уровня МК не удается достигнуть при назначении максимальных доз аллопуринола, соответствующий результат у 58% больных может быть получен при применении максимальных доз фебуксостата [23]. Первый опыт применения фебуксостата в подобном случае был описан нами в 2017 г., практически сразу после регистрации препарата в Российской Федерации [24]. Если же говорить исключительно о клинических симптомах, то именно длительный прием стандартных доз колхицина предопределил уменьшение боли и прекращение приступов артрита, что позволило со временем снизить дозу ГК до 4 мг/сут.

Заключение. Представленный случай демонстрирует необходимость рассматривать появление недифференцированной боли в позвоночнике у пациентов с нелеченой подагрой не изолированно, а прежде всего как вероятное проявление основного заболевания. Одним из наиболее информативных методов диагностики у таких больных может быть рутинное использование ДЭ КТ. В лечении этих пациентов следует использовать все имеющиеся возможности как уратснижающей, так и симптоматической терапии.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Насонова ВА, Барскова ВГ. Ранние диагностика и лечение подагры – научно обоснованное требование улучшения трудового и жизненного прогноза больных. Научно-практическая ревматология. 2004; 42(1):5-7.
[Nasonova VA, Barskova VG. Early diagnostic and treatment of gout – is scientifically based reguirements for improvement of labour and living prognosis of patients. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2004;42(1):5-7. (In Russ.)].
2. Елисеев МС. Алгоритм диагностики и лечения подагры. Русский медицинский журнал. 2015;(7):410-4.
[Eliseev MS. Algorithm for the diagnosis and treatment of gout. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2015;(7):410-4. (in Russ.)].
3. Барскова ВГ, Мукагова МВ, Северинова МВ и др. Диагностика подагры. Сибирский медицинский журнал (Иркутск). 2012;112(5):132-135.
[Barskova VG, Mukagova MV, Severinova MV, et al. Diagnosis of gout. *Sibirskii meditsinskii zhurnal (Irkutsk)*. 2012;112(5):132-135. (In Russ.)].
4. Hasegawa EM, de Mello FM, Goldenstein-Schainberg C, Fuller R. Gout in the spine. *Rev Bras Reumatol*. 2013 May-Jun;53(3): 296-302. doi.org/10.1590/S0482-5004201 3000300008
5. Елисеев МС, Мукагова МВ, Смирнов АВ и др. Атипичная подагра: тофусное поражение позвоночника. Научно-практическая ревматология. 2013;(5):586-589.
[Eliseev MS, Mukagova MV, Smirnov AV, et al. Atypical gout: spinal tophaceous injury. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2013; (5):586–589. (In Russ.)].
6. Zheng ZF, Shi HL, Xing Y, et al. Thoracic cord compression due to ligamentum flavum gouty tophus: a case report and literature review. *Spinal Cord*. 2015 Dec;53(12):881-6. doi:10.1038/sc.2015.93
7. Wolsko PM, Eisenberg DM, Davis RB, et al. Patterns and perceptions of care for treatment of back and neck pain: results of a national survey. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2003 Feb; 28(3):292–7. doi: 10.1097/01.BRS.00000 42225.88095.7C.
8. Taylor W, Gladman D, Helliwell P, et al. CASPAR Study Group. Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study. *Arthritis Rheum*. 2006 Aug;54(8):2665-73. doi: 10.1002/ art.21972.
9. Левшакова АВ, Бочкова АГ, Бунчук НВ и др. Магнитно-резонансная томография в диагностике воспалительных изменений позвоночника у больных анкилозирующим спондилитом. Медицинская визуализация. 2010;(6):96-105.
[Levshakova AV, Bochkova AG, Bunchuk NV, et al. Magnetic resonance imaging in the diagnosis of inflammatory changes of the spine in patients with ankylosing spondylitis. *Meditsinskaya vizualizatsiya*. 2010;(6):96-105. (In Russ.)].
10. Canella C, Schau B, Ribeiro E, et al. MRI in seronegative spondyloarthritis: imaging features and differential diagnosis in the spine and sacroiliac joints. *AJR Am J Roentgenol*. 2013 Jan;200(1):149-57. doi: 10.2214/AJR. 12.8858.
11. Yu JS, Chung C, Recht M, et al. MR imaging of tophaceous gout. *Am J Roentgenol*. 1997 Feb;168(2):523-7. doi: 10.2214/ajr.168. 2.9016240.
12. Chen CK, Chung CB, Yeh L, et al. Carpal tunnel syndrome caused by tophaceous gout: CT and MR imaging features in 20 patients. *AJR Am J Roentgenol*. 2000 Sep;175(3):655-9. doi: 10.2214/ajr.175.3.1750655.
13. Chan AT, Leung JL, Sy AN, et al. Thoracic spinal gout mimicking metastasis. *Hong Kong Med J*. 2009 Apr;15(2):143-5.
14. Сороцкая ВН, Елисеев МС. Подагра с тофусом, имитирующим опухоль грудного отдела позвоночника. Научно-практическая ревматология. 2018;56(1):113-116.
[Sorotskaya VN, Eliseev MS. Gout with tophus mimicking a tuumor of the thoracic spine. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2018; 56(1):113-116. (In Russ.)].
15. Bonaldi VM, Duong H, Starr MR, et al. Tophaceous gout of the lumbar spine mimicking an epidural abscess: MR features. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1996 Nov-Dec;17(10): 1949-52.
16. Kersley GD, Mandel L, Jeffrey MR. Gout; an unusual case with softening and subluxation of the first cervical vertebra and splenomegaly. *Ann Rheum Dis*. 1950 Dec;9(4): 282-304. doi: 10.1136/ard.9.4.282.
17. Koskoff YD, Morris LE, Lubic LG. Paraplegia as a complication of gout. *J Am Med Assoc*. 1953 May 2;152(1):37-8. doi: 10.1001/ jama.1953.63690010013007h.
18. Konatalapalli RM, Lumezanu E, Jelinek JS, et al. Correlates of axial gout: a cross-sectional study. *J Rheumatol*. 2012 Jul;39(7):1445-9. doi: 10.3899/jrheum.111517.
19. King JC, Nicholas C. Gouty arthropathy of the lumbar spine: a case report and review of the literature. *Spine (Phila Pa 1976)*. 1997 Oct 1;22(19):2309-12. doi: 10.1097/ 00007632-199710010-00023.
20. Ogdie A, Taylor WJ, Weatherall M, et al. Imaging modalities for the classification of gout: Systematic literature review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis*. 2015 Oct;74(10): 1868-74. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-205431.
21. Bongartz T, Glazebrook KN, Kavros SJ, et al. Dual-energy CT for the diagnosis of gout: An accuracy and diagnostic yield study. *Ann Rheum Dis*. 2015 Jun;74(6):1072-7. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-205095.
22. Baer AN, Kurano T, Thakur UJ, et al. Dual-energy computed tomography has limited sensitivity for non-tophaceous gout: A comparison study with tophaceous gout. *BMC Musculoskelet Disord*. 2016 Feb;17(1): 1-9. doi: 10.1186/s12891-016-0943-9.
23. Чикина МН, Елисеев МС, Желябина ОВ. Практическое применение национальных клинических рекомендаций по лечению подагры (предварительные данные). Современная ревматология. 2020;14(2):97-103.
[Chikina MN, Eliseev MS, Zhelyabina OV. Practical application of national clinical

guidelines for the management of gout (preliminary data). *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2020;14(2):97-103. (In Russ.)]. doi: 10/14412/1996-7012-2020-2-97-103.

24. Елисеев МС, Шаяхметова РУ. Опыт применения фебуксостата у пациента с тяжелой инвалидизирующей подагрой. Современная ревматология. 2017;11(3):81-84. [Eliseev MS, Shayakhmetova RU. Experience with febuxostat in a patient with severe disabling gout. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2017;11(3):81-84. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2017-3-81-84.

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
06.12.2023/19.01.2024/22.01.2024

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья подготовлена в рамках прикладного научного исследования № 0397-2020-0007/АААА-А20-120040190014-8.

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 conducted within the framework of applied scientific research topic №0397-2020-0007/АААА-А20-120040190014-8.

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.

Кузьмина Я.И. https://orcid.org/0009-0006-6138-9736
Елисеев М.С. https://orcid.org/0000-0003-1191-5831

Проблемы контрацепции при ревматических заболеваниях: современное состояние проблемы и перспективы

Паневин Т.С.[1,2], Сметник А.А.[3], Дубинина Т.В.[1]

[1]ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва; [2]ФГБОУ ВО «Дальневосточный государственный медицинский университет» Минздрава России, Хабаровск; [3]ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва

[1]Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; [2]Россия, 680000, Хабаровск, ул. Муравьева-Амурского, 35; [3]Россия, 117997, Москва, ул. Академика Опарина, 4

Контрацепция является важным аспектом поддержания репродуктивного здоровья пациентов с ревматическими заболеваниями. В первую очередь это связано с необходимостью планирования беременности при большинстве иммуновоспалительных ревматических заболеваний (ИВРЗ). С одной стороны, наличие и активность ИВРЗ может влиять на течение беременности, с другой – беременность, сопровождающаяся изменением общего гормонального фона, нередко является фактором изменения активности ИВРЗ. Часть пациенток принимает препараты с потенциальным тератогенным эффектом. Планирование беременности при ИВРЗ может способствовать ее оптимальному исходу, а также минимизации рисков обострения ИВРЗ. Учитывая широкий спектр применяемых в настоящее время барьерных и гормональных контрацептивов, внедрение в клиническую практику новых препаратов, данные о возможности их использования приобретают особую актуальность для ревматологов практического здравоохранения.

Ключевые слова: *контрацепция; беременность; ревматические заболевания.*

Контакты: *Тарас Сергеевич Паневин;* ***tarasel@list.ru***

Для ссылки: *Паневин ТС, Сметник АА, Дубинина ТВ. Проблемы контрацепции при ревматических заболеваниях: современное состояние проблемы и перспективы. Современная ревматология. 2024;18(1):95–100.* ***DOI:*** *10.14412/1996-7012-2024-1-95-100*

Issues of contraception in rheumatic diseases: current status of the problem and perspectives

Panevin T.S.[1,2], Smetnik A.A.[3], Dubinina T.V.[1]

[1]V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow; [2]Far-Eastern State Medical University, Ministry of Health of Russia, Khabarovsk; [3]National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov, Ministry of Health of the Russia, Moscow

[1]34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia; [2]35, Muraviev-Amurskiy Street, Khabarovsk 680000, Russia; [3]4, Akademik Oparin Street, Moscow 117997, Russia

Contraception is an important aspect of reproductive health in patients with rheumatic diseases. This is primarily due to the fact that in most immune-inflammatory rheumatic diseases (IRD) pregnancy must be planned. On one hand, the presence and activity of IRD can influence the course of the pregnancy, but on the other hand, pregnancy, which is accompanied by changes in general hormonal levels, is often a factor that alters the activity of IRD. Some patients take medication with potentially teratogenic effects. Planning a pregnancy during IRD can contribute to its optimal progression and minimize the risks of exacerbation of IRD. Given the wide range of barrier and hormonal contraceptives currently in use and the introduction of new drugs into clinical practice, data on the possibility of their use are of particular importance to rheumatologists in practical healthcare.

Keywords: *contraception; pregnancy; rheumatic diseases.*

Contact: *Taras Sergeevich Panevin;* ***tarasel@list.ru***

For reference: *Panevin TS, Smetnik AA, Dubinina TV. Issues of contraception in rheumatic diseases: current status of the problem and perspectives. Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal. 2024;18(1):95–100.* ***DOI:*** *10.14412/1996-7012-2024-1-95-100*

Контрацепция является важным аспектом поддержания репродуктивного здоровья. При большинстве иммуновоспалительных ревматических заболеваний (ИВРЗ) ее применение связано в первую очередь с необходимостью планирования беременности. С одной стороны, наличие и активность ИВРЗ может влиять на течение беременности, с другой – беременность, сопровождающаяся изменением общего гормонального фона, нередко является фактором нарастания активности ИВРЗ. К тому же часть пациенток принимает препараты с потенциальным тератогенным эффектом (метотрексат, лефлуномид) или истощающие овариальный резерв (циклофосфамид).

Планирование беременности при ИВРЗ может способствовать ее оптимальному исходу, а также минимизации риска обострения ИВРЗ. Учитывая широкий спектр применяемых в настоящее время барьерных и гормональных контрацептивов, внедрение в клиническую практику новых препаратов, данные о возможности их использования, в том числе при ИВРЗ, приобретают особую актуальность.

К основным современным методам контрацепции для пациентов с ИВРЗ относятся барьерные (презерватив, диафрагма и спермициды), внутриматочные спирали (медьсодержащие или содержащие левоноргестрел – ЛНГ – и др.), монотерапия прогестинами, а также комбинированные гормональные контрацептивы, в состав которых входят эстроген и гестаген (в виде таблеток, трансдермальных и интравагинальных форм).

Отмечено, что пациенты с ИВРЗ недостаточно часто прибегают к эффективной контрацепции [1]. Наиболее распространен барьерный метод с использованием презерватива, эффективность которого при идеальном применении достигает 98%, а в реальной практике – 85%.

Из 212 женщин с системной красной волчанкой (СКВ) 46% за последние 3 мес имели риск незапланированной беременности. Среди них более половины сообщили о более чем одном незащищенном половом акте, а четверть – о преобладании незащищенных половых актов. В то же время ни одна пациентка не применяла экстренную посткоитальную контрацепцию [2].

Сходные результаты были получены J. Yazdany и соавт. [3]: из 206 пациенток с СКВ 41,7% имели риск незапланированной беременности, 22% – нерегулярно использовали противозачаточные средства, а 53% применяли только барьерные методы. Отдельно следует отметить, что не выявлено связи между приемом потенциально тератогенных препаратов и частотой использования эффективных средств контрацепции, а также между наличием тромбозов или антител к фосфолипидам (аФЛ) в анамнезе и более редким применением гормональных контрацептивов.

Отмечено, что каждая 3-я женщина и каждый 2-й мужчина с различными воспалительными заболеваниями суставов, преимущественно с ревматоидным артритом (РА), анкилозирующим спондилитом и псориатическим артритом, принимали лефлуномид или метотрексат, и 20% беременностей наступило на фоне лечения этими препаратами [4].

Недостаточное использование эффективных средств контрацепции может быть связано с несколькими факторами. Во-первых, подбор эффективной терапии ИВРЗ может отодвигать на второй план обсуждение репродуктивных проблем либо ревматолог может предполагать, что этот вопрос будет решаться с гинекологом. Другим важным фактором может быть ограниченность времени, отводимого на консультацию ревматолога в амбулаторных условиях, или недостаточное знание данной проблемы. S. Feguson и соавт. [5], которые обследовали 68 пациенток с СКВ, установили, что треть из них не получила разъяснений по вопросам контрацепции перед назначением нового противоревматического препарата.

Основные виды контрацептивов

При выборе методов контрацепции для пациентов с ИВРЗ следует учитывать их безопасность и эффективность.

Барьерная контрацепция. Барьерные методы контрацепции, среди которых наиболее часто используются презервативы, имеют относительно низкую эффективность по сравнению с гормональными контрацептивами. Однако они более доступны и, в отличие от последних, обладают защитным эффектом от инфекций, передающихся половым путем, что важно для HLA-B27-позитивных пациентов со спондилоартритами. В связи с этим применение презерватива со спермицидами может стать стандартной рекомендацией для пациентов, предпочитающих данный метод [6].

Внутриматочные средства (ВМС) – распространенная и высокоэффективная (более 99%) форма обратной контрацепции [7]. К наиболее часто используемым ВМС относят медь- или ЛНГ-содержащие внутриматочные спирали. По сравнению с медьсодержащими ЛНГ-содержащие ВМС вызывают менее выраженные менструальные кровотечения с развитием полной аменореи у 50% пациенток через 2 года после начала применения [8]. Удаление ВМС сопровождается относительно быстрым возвращением фертильности. Наиболее частыми нежелательными явлениями (НЯ) ВМС являются изгнание (около 5% в течение 5 лет), а также возникновение воспалительных заболеваний органов малого таза, хотя и в очень редких случаях. Имеющиеся на сегодня данные не подтверждают увеличения риска развития НЯ на фоне применения ВМС при лечении иммуносупрессивными препаратами [9].

Гормональная контрацепция. К гормональным контрацептивам относятся комбинированные эстроген-гестагенные и гестагенные препараты. Доза, состав, а также способ введения влияют как на эффективность, так и на риск НЯ.

1. *Комбинированные гормональные контрацептивы*. Современные комбинированные оральные контрацептивы (КОК) содержат низкие и ультранизкие дозы этинилэстрадиола (ЭЭ) или эстрогены, идентичные натуральным. Используемые в современных препаратах гестагены 3-го (дезогестрел, норгестимат) и 4-го поколения обладают минимальными андрогенными эффектами, а дроспиренон – антиминералокортикоидной и антиандрогенной активностью [10]. Помимо таблетированных форм, гормональные контрацептивы доступны в трансдермальной (пластырь) и интравагинальной (кольцо) формах. Основным НЯ комбинированных контрацептивов является увеличение риска венозных и артериальных тромбозов. Воздействие на систему гемостаза носит комплексный характер и в целом характеризуется как протромботическое. Общий риск венозных тромбоэмболий (ВТЭ) при назначении КОК увеличивается в 3–5 раз по сравнению с исходным [11]. Следует отметить, что переход от высокодозированных к низкодозированным КОК способствовал значимому снижению риска тромбозов. Кроме того, на риск тромбоза влияли выбор гестагенного компонента: по сравнению с гестагенами 2-го поколения гестагены 3-го и 4-го поколения увеличивают риск венозных тромбозов, что, вероятно, обусловлено их воздействием на резистентность к активированному протеину С [12].

Кроме того, риск ВТЭ на фоне использования КОК увеличивается при некоторых мутациях в генах, кодирующих синтез белков системы гемостаза, а также в возрасте старше 35 лет, при наличии аФЛ, курении и избыточной массе тела [13].

В большинстве современных оральных контрацептивов используется этинилэстрадиол (ЭЭ), гораздо реже – эстрадиола валерат и 17β-эстрадиол. Не так давно появился новый КОК, содержащий эстрогенный компонент – эстетрол (в комбинации с дроспиреноном). Эстетрол – натуральный эстроген, имеющий четыре гидроксильные группы, который синтезируется во время беременности в печени плода [14].

Существуют особенности взаимодействия эстетрола с эстрогенными рецепторами в ряде тканей: агонистический эффект в отношении мембранного типа рецепторов и антагонистический в отношении ядерного типа рецепторов [15]. Указанные особенности определяют некоторые отличия от эффектов традиционных эстрогенов, в частности меньшие риски пролиферативного эффекта в отношении молочных желез и влияния на прокоагуляционный потенциал [16].

2. *Гестагенсодержащие контрацептивы*. Контрацептивы, содержащие только прогестин, являются альтернативным вариантом для пациенток, которым противопоказано применение эстрогенов. Они менее популярны, чем КОК, поскольку чаще вызывают НЯ, особенно нерегулярные маточные кровотечения. Кроме того, для обеспечения стабильности концентрации важно принимать данные пероральные препараты каждый день в одно и то же время [1].

Существуют пролонгированные гестагенсодержащие контрацептивы с иным путем введения. Депо медроксипрогестерона ацетата (ДМПА) вводится подкожно или внутримышечно 1 раз в 3 мес. В отличие от других путей введения гестагенов, ДМПА подавляет овуляцию, вызывая обратимую потерю минеральной плотности костной ткани (МПК) [17], что может быть важным фактором потери МПК у женщин с ИВРЗ. Еще одним недостатком ДМПА является отсроченное возвращение фертильности после прекращения действия контрацептива (до 1 года).

Подкожный имплантат этоногестрела с одним стержнем устанавливается во внутреннюю часть плеча и высвобождает гормон в течение 3-летнего периода. Он может ингибировать овуляцию первоначально после введения, но не подавляет овуляцию на постоянной основе в течение последующих 3 лет [1].

Дополнительными положительными свойствами гестагенсодержащих контрацептивов являются уменьшение менструальных кровотечений и облегчение симптомов эндометриоза. В первые 3 мес применения наиболее высок риск развития спонтанных маточных кровотечений. Вероятность ВТЭ при назначении препаратов данной группы ниже, чем при использовании КОК [18].

Особенности применения контрацептивов при ИВРЗ

Основные особенности применения контрацепции при ИВРЗ связаны с возможностью обострения последних, увеличением риска тромбозов, а также с вероятным изменением фармакокинетики и фармакодинамики противоревматических препаратов из-за лекарственного взаимодействия.

Риск обострения ревматического заболевания

Несмотря на определенные опасения, связанные с риском обострения СКВ при назначении эстрогенсодержащих контрацептивов, результаты исследований пока не подтверждают данную гипотезу. Так, анализ безопасности применения эстрогенов у пациенток с неактивной или стабильно активной СКВ, не имевших в анамнезе тромбозов и позитивности по аФЛ, показал, что трехфазный КОК (ЭЭ 35 мг и норэтиндрон 0,5–1,0 мг) в течение двенадцати 28-дневных циклов не приводил к увеличению частоты обострений заболевания по сравнению с группой плацебо [19].

Сравнительная оценка КОК (ЭЭ 30 мг и ЛНГ 150 мг) с монотерапией ЛНГ 300 мг/сут и медьсодержащим ВМС [20] не выявила изменения активности СКВ и частоты обострений во всех группах. Важно отметить, что исследуемый КОК относится к препаратам 2-го поколения, поэтому результаты данной работы следует с осторожностью экстраполировать на другие КОК с более высоким содержанием эстрогенов.

Данные о влиянии гестагенсодержащих контрацептивов на течение СКВ немногочисленны. Использование хлормадинона ацетата и ципротерона ацетата при СКВ на протяжении 46 мес сопровождалось снижением частоты обострений СКВ [21].

Контрацепция при других ИВРЗ изучена в меньшей степени. В исследовании по типу «случай-контроль» у 176 пациенток с РА скорректированный относительный риск (ОР) утяжеления течения заболевания на фоне использования КОК на протяжении более 5 лет составил 0,1 (95% доверительный интервал, ДИ 0,01–0,6) [22]. Более длительные наблюдения также не обнаружили отрицательного воздействия КОК на активность РА [23].

Несмотря на оптимистичные результаты представленных работ, применение КОК по-прежнему должно быть персонифицированным, при этом обязательным условием их назначения является стабильно низкая активность ИВРЗ.

Риск тромботических осложнений

Пациенты с ИВРЗ имеют более высокий риск тромбозов даже при отсутствии аФЛ [24], что отражено в шкале риска ВТЭ у нехирургических больных PADUA [25]. Несмотря на это, наличие аФЛ остается наиболее значимым фактором риска тромбозов у таких пациентов [26]. Другими значимыми факторами риска являются наследственные тромбофилии, особенно мутация в гене F5 (мутация Лейден) или протромбина, а также беременность, нефротический синдром, курение. Работы, посвященные, оценке риска тромбозов при использовании КОК у больных, позитивных по аФЛ, отсутствуют.

В крупном исследовании, включавшем 1930 пациентов с СКВ, основными факторами риска тромбозов были курение, длительность заболевания, наличие нефрита и позитивность по аФЛ [27]. В более ранних работах не отмечено увеличения частоты тромботических осложнений при сравнении с группой плацебо [19] и при сравнении КОК (ЭЭ 30 мг и ЛНГ 150 мг) и монотерапии ЛНГ 300 мг/сут [20].

Установлено, что назначение КОК пациенткам с СКВ, имеющим повышенный риск тромбообразования, увеличивает шанс развития ВТЭ с 2,23 до 6,61 в зависимости от типа и дозы гестагенового компонента [28].

Применение контрацептивов, содержащих только гестагены, сопровождается меньшим риском тромбообразования по сравнению с комбинированными препаратами. Кроме того, их назначение может быть актуально при тромбоцитопении в рамках СКВ или антифосфолипидного синдрома (АФС) при использовании антикоагулянтов благодаря уменьшению выраженности кровопотерь при менструациях [29].

Метаанализ, включавший 8 исследований (2 из них с участием женщин с высоким риском ВТЭ), продемонстрировал, что применение гестагенсодержащих контрацептивов в целом не связано с повышением риска ВТЭ (ОР 1,03; 95% ДИ 0,76–1,39) [30]. Однако при анализе подгрупп из двух исследований, в которых пациентки получали ДМПА, отмечено значимое увеличение риска ВТЭ, что может быть обусловлено более высокими дозами гестагена в этом контрацептиве. Прием таблетированных гестагенов не увеличивал риск ВТЭ.

В последующем значимое повышение риска ВТЭ при использовании ДМПА не подтверждено, даже у женщин с предшествующей ВТЭ в анамнезе [31]. Риск ВТЭ при применении подкожных имплантатов этоногестрела не изучен.

Отсутствие достаточной информации об использовании гестагенсодержащих контрацептивов, особенно у позитивных по аФЛ пациенток, не позволяет рекомендовать данный вид контрацепции в более расширенном виде, чем КОК [32].

Несмотря на высокую эффективность и предполагаемую безопасность применения ВМС при ИВРЗ, этой проблеме посвящены единичные исследования [33].

Лекарственное взаимодействие

Возможное взаимодействие контрацептивов с противоревматическими препаратами может приводить к изменению эффективности препаратов обеих групп, поэтому важно его своевременное выявление. Назначение КОК может увеличивать концентрацию глюкокортикоидов (ГК) и циклоспорина, тогда как микофенолата мофетил способен уменьшать эффективность КОК [1].

Позиция ACR (American College of Rheumatology) и EULAR (European Alliance of Associations for Rheumatology)

В рекомендациях EULAR 2017 г., посвященных тактике ведения женщин с СКВ и/или АФС, планирующих беременность, беременных или в перименопаузе, допускается применение внутриматочных негормональных контрацептивов независимо от текущего статуса ИВРЗ, в то время как ЛНГ-содержащих ВМС – только при потенциальной пользе местного высвобождения ЛНГ. Отмечается безопасность КОК и гестагенсодержащих контрацептивов при неактивной или устойчиво активной СКВ при отсутствии аФЛ. При позитивности по аФЛ гормональная контрацепция не показана [34].

В рекомендациях ACR по репродуктивному здоровью женщин с ИВРЗ контрацепция обсуждается более детально [35]. Так, при наличии аФЛ предлагается отдавать предпочтение ВМС, в том числе гестагенсодержащим. Назначение КОК строго не рекомендуется. При отсутствии аФЛ допускается применение большинства описанных выше методов контрацепции, в том числе КОК. Однако отмечается, что при СКВ следует избегать назначения трансдермальных пластырей с эстрогенами (из-за большего высвобождения эстрогенов и более высокого риска обострения СКВ). При умеренной и высокой активности СКВ, особенно у больных с нефритом, преимущество отдается не содержащим эстроген средствам контрацепции. Во всех случаях при отсутствии противопоказаний следует использовать методы контрацепции с наибольшей эффективностью.

Отдельно подчеркивается возможность применения ВМС даже у получающих иммуносупрессивную терапию больных в связи с отсутствием данных о значимом увеличении риска генитальных инфекций. Кроме того, женщинам, имеющим высокий риск остеопороза или принимающим на постоянной основе ГК, не рекомендовано назначение ДМПА из-за дополнительного снижения МПК. При лечении микофенолата мофетилом применяются не содержащие эстроген средства контрацепции из-за возможного снижения контрацептивного эффекта.

Заключение

Контрацепция – важный аспект поддержания репродуктивного здоровья женщин с ИВРЗ и сохраненным менструальным циклом. Беременность рекомендуется планировать на фоне низкой активности ИВРЗ. Выбор метода контрацепции должен осуществляться совместно гинекологом и ревматологом, к его обсуждению необходимо привлекать пациентку, которая должна быть хорошо информирована о пользе и рисках контрацепции. При этом в каждом случае важно учитывать особенности течения ИВРЗ. Решение о назначении эстрогенсодержащих контрацептивов должно соотноситься с риском обострения ИВРЗ и наличием аФЛ. Перспективными направлениями дальнейших исследований могут быть популяционное изучение применения контрацепции, а также оценка влияния эстетролсодержащего контрацептива на систему гемостаза у женщин с ИВРЗ.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Sammaritano LR. Contraception in Patients with Rheumatic Disease. *Rheum Dis Clin North Am*. 2017 May;43(2):173-188. doi: 10.1016/j.rdc.2016.12.001.
2. Schwarz EB, Manzi S. Risk of unintended pregnancy among women with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2008 Jun 15;59(6):863-6. doi: 10.1002/art.23712.
3. Yazdany J, Trupin L, Kaiser R, et al. Contraceptive counseling and use among women with systemic lupus erythematosus: a gap in health care quality? *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011 Mar;63(3):358-65. doi: 10.1002/acr.20402. Epub 2010 Nov 15.
4. Østensen M, von Esebeck M, Villiger PM. Therapy with immunosuppressive drugs and biological agents and use of contraception in patients with rheumatic disease. *J Rheumatol*. 2007 Jun;34(6):1266-9. Epub 2007 May 15.
5. Ferguson S, Trupin L, Yazdany J, et al. Who receives contraception counseling when starting new lupus medications? The potential roles of race, ethnicity, disease activity, and quality of communication. *Lupus*. 2016 Jan; 25(1):12-7. doi: 10.1177/0961203315596079. Epub 2015 Jul 19.
6. Kestelman P, Trussell J. Efficacy of the simultaneous use of condoms and spermicides. *Fam Plann Perspect*. 1991 Sep-Oct;23(5): 226-7, 232.
7. d'Arcangues C. Worldwide use of intrauterine devices for contraception. *Contraception*. 2007 Jun;75(6 Suppl):S2-7. doi: 10.1016/j.contraception.2006.12.024. Epub 2007 Apr 19.
8. Hidalgo M, Bahamondes L, Perrotti M, et al. Bleeding patterns and clinical performance of the levonorgestrel-releasing intrauterine system (Mirena) up to two years. *Contraception*. 2002 Feb;65(2):129-32. doi: 10.1016/s0010-7824(01)00302-x.
9. Stringer EM, Kaseba C, Levy J, et al. A randomized trial of the intrauterine contraceptive device vs hormonal contraception in women who are infected with the human immunodeficiency virus. *Am J Obstet Gynecol*. 2007 Aug;197(2):144.e1-8. doi: 10.1016/j.ajog.2007.03.031.
10. Кузнецова ИВ. Метаболические эффекты комбинированной гормональной контрацепции и риск тромботических осложнений. Акушерство и гинекология. 2016;(7):108-114.
[Kuznetsova IV. Metabolic effects of combined hormonal contraception and a risk for thrombotic events. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2016;(7):108-114. (In Russ.)].
11. Stam-Slob MC, Lambalk CB, van de Ree MA. Contraceptive and hormonal treatment options for women with history of

venous thromboembolism. *BMJ*. 2015 Oct 8: 351:h4847. doi: 10.1136/bmj.h4847.
12. Morimont L, Haguet H, Dogne JM, et al. Combined Oral Contraceptives and Venous Thromboembolism: Review and Perspective to Mitigate the Risk. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021 Dec 9:12:769187. doi: 10.3389/fendo.2021.769187. eCollection 2021.
13. Tanis BC, Rosendaal FR. Venous and arterial thrombosis during oral contraceptive use: risks and risk factors. *Semin Vasc Med*. 2003 Feb;3(1):69-84. doi: 10.1055/s-2003-38334.
14. Klipping C, Duijkers I, Mawet M, et al. Endocrine and metabolic effects of an oral contraceptive containing estetrol and drospirenone. *Contraception*. 2021 Apr;103(4): 213-221. doi: 10.1016/j.contraception.2021.01.001. Epub 2021 Jan 9.
15. Оразов МР, Радзинский ВЕ, Долгов ЕД, Ермаков ВВ. Эндокринно-метаболические эффекты оральных контрацептивов, содержащих эстетрол и дроспиренон. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2022;21(4):146-150.
[Orazov MR, Radzinsky VE, Dolgov ED, Ermakov VV. Endocrine and metabolic effects of oral contraceptives containing estetrol and drospirenone. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii*. 2022;21(4):146-150. (In Russ.)].
16. Оразов МР, Радзинский ВЕ, Долгов ЕД, Ермаков ВВ. Риски венозных тромбоэмболий при использовании гормональных контрацептивов, содержащих эстетрол и дроспиренон. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2022;21(6): 125-130.
[Orazov MR, Radzinsky VE, Dolgov ED, Ermakov VV. Risks of venous thromboembolism when using hormonal contraceptives containing estetrol and drospirenone. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii*. 2022; 21(6):125-130. (In Russ.)].
17. American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Gynecologic Practice. ACOG Committee Opinion No. 415: Depot medroxyprogesterone acetate and bone effects. *Obstet Gynecol*. 2008 Sep;112(3): 727-30. doi: 10.1097/AOG.0b013e318188d1ec.
18. Hennessy S, Berlin JA, Kinman JL, et al. Risk of venous thromboembolism from oral contraceptives containing gestodene and desogestrel versus levonorgestrel: a meta-analysis and formal sensitivity analysis. *Contraception*. 2001 Aug;64(2):125-33. doi: 10.1016/s0010-7824(01)00234-7.
19. Petri M, Kim MY, Kalunian KC, et al. Combined oral contraceptives in women with systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med*. 2005 Dec 15;353(24):2550-8. doi: 10.1056/NEJMoa051135.
20. Sanchez-Guerrero J, Uribe AG, Jimenez-Santana L, et al. A trial of contraceptive methods in women with systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med*. 2005 Dec 15;353(24): 2539-49. doi: 10.1056/NEJMoa050817.
21. Chabbert-Buffet N, Amoura Z, Scarabin PY, et al. Pregnane progestin contraception in systemic lupus erythematosus: a longitudinal study of 187 patients. *Contraception*. 2011 Mar;83(3):229-37. doi: 10.1016/j.contraception.2010.08.012. Epub 2010 Oct 30.
22. Jorgensen C, Picot MC, Bologna C, Sany J. Oral contraception, parity, breast feeding, and severity of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 1996 Feb;55(2):94-8. doi: 10.1136/ard.55.2.94.
23. Drossaers-Bakker KW, Zwinderman AH, van Zeben D, et al. Pregnancy and oral contraceptive use do not significantly influence outcome in long term rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2002 May;61(5):405-8. doi: 10.1136/ard.61.5.405.
24. Насонов ЕЛ, Решетняк ТМ, Алекберова ЗС. Тромботическая микроангиопатия в ревматологии: связь тромбовоспаления и аутоиммунитета. Терапевтический архив. 2020;92(5):4-14.
[Nasonov EL, Reshetniak TM, Alekberova ZS. Thrombotic microangiopathy in rheumatology: a link between thrombosis autoimmunity. *Terapevticheskii arkhiv*. 2020;92(5):4-14. (In Russ.)].
25. Geerts WH, Pineo GF, Heit JA, et al. Prevention of venous thromboembolism: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest*. 2004 Sep; 126(3 Suppl):338S-400S. doi: 10.1378/chest.126.3_suppl.338S.
26. Danowski A, de Azevedo MN, de Souza Papi JA, Petri M. Determinants of risk for venous and arterial thrombosis in primary antiphospholipid syndrome and in antiphospholipid syndrome with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 2009 Jun;36(6):1195-9. doi: 10.3899/jrheum.081194. Epub 2009 May 15.
27. Kaiser R, Cleveland CM, Criswell LA. Risk and protective factors for thrombosis in systemic lupus erythematosus: results from a large, multi-ethnic cohort. *Ann Rheum Dis*. 2009 Feb;68(2):238-41. doi: 10.1136/ard.2008.093013. Epub 2008 Sep 9.
28. Stam-Slob MC, Lambalk CB, van de Ree MA. Contraceptive and hormonal treatment options for women with history of venous thromboembolism. *BMJ*. 2015 Oct 8: 351:h4847. doi: 10.1136/bmj.h4847.
29. Yamakami LY, de Araujo DB, Silva CA, et al. Severe hemorrhagic corpus luteum complicating anticoagulation in antiphospholipid syndrome. *Lupus*. 2011;20(5):523-526. doi: 10.1177/0961203310383300
30. Rott H. Thrombotic risks of oral contraceptives. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2012 Aug; 24(4):235-40. doi: 10.1097/GCO.0b013e328355871d.
31. Le Moigne E, Tromeur C, Delluc A, et al. Risk of recurrent venous thromboembolism on progestin-only contraception: a cohort study. *Haematologica*. 2016 Jan;101(1):e12-4. doi: 10.3324/haematol.2015.134882. Epub 2015 Oct 9.
32. ACOG Committee on Practice Bulletins-Gynecology. ACOG practice bulletin. No. 73: Use of hormonal contraception in women with coexisting medical conditions. *Obstet Gynecol*. 2006 Jun;107(6):1453-72. doi: 10.1097/00006250-200606000-00055.
33. Pisoni CN, Cuadrado MJ, Khamashta MA, Hunt BJ. Treatment of menorrhagia associated with oral anticoagulation: efficacy and safety of the levonorgestrel releasing intrauterine device (Mirena coil). *Lupus*. 2006;15(12): 877-80. doi: 10.1177/0961203306071706.
34. Andreoli L, Bertsias GK, Agmon-Levin N, et al. EULAR recommendations for women's health and the management of family planning, assisted reproduction, pregnancy and menopause in patients with systemic lupus erythematosus and/or antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2017 Mar;76(3):476-485. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209770. Epub 2016 Jul 25.
35. Sammaritano LR, Bermas BL, Chakravarty EE, et al. 2020 American College of Rheumatology Guideline for the Management of Reproductive Health in Rheumatic and Musculoskeletal Diseases. *Arthritis Rheumatol*. 2020 Apr;72(4):529-556. doi: 10.1002/art.41191. Epub 2020 Feb 23.

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
17.12.2023/20.01.2024/22.01.2024

Заявление о конфликте интересов / Conflict of Interest Statement

Статья подготовлена в рамках научной темы №1021051503111-9 «Совершенствование диагностики и фармакотерапии спондилоартритов на основании сравнительных результатов изучения прогностических (в том числе молекулярно-биологических, молекулярно-генетических, клинико-визуализационных) факторов прогрессирования заболевания и уровня качества жизни больных».

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 conducted within scientific topic №1021051503111-9 "Improving the diagnosis and pharmacotherapy of spondyloarthritis based on comparative results of prognostic (including molecular biological, molecular genetic, clinical imaging) factors of disease progression studying and the level of quality of life of patients."

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

Паневин Т.С. https://orcid.org/0000-0002-5290-156X
Сметник А.А.https://orcid.org/0000-0002-0627-3902
Дубинина Т.В. https://orcid.org/0000-0002-1771-6246

ОБЗОРЫ / REVIEWS

Современные подходы к терапии артериита Такаясу

Егорова О.Н.[1], Тарасова Г.М.[1], Койлубаева Г.М.[2], Суханина А.Ю.[1], Гусева И.А.[1], Болотбекова А.М.[2], Суйунбай кызы Г.[2], Туратбекова А.Т.[2], Окунова А.А.[2], Абдыкеримов А.О.[2], Решетняк Т.М.[1]

[1]ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва; [2]Национальный центр кардиологии и терапии им. акад. Мирсаида Миррахимова при Министерстве здравоохранения Кыргызской республики, Бишкек

[1]Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; [2]Кыргызская Республика, 720040, Бишкек, ул. Тоголока Молдо, 3

Артериит Такаясу (АТ) – хронический гранулематозный системный васкулит с поражением крупных сосудов, требующий мультидисциплинарного подхода, поскольку его клинические признаки неспецифичны и оценка активности заболевания затруднена. Раннее рациональное медикаментозное лечение АТ обеспечивает подавление как сосудистого, так и системного воспаления, причем первостепенное значение придается глюкокортикоидам и иммуносупрессивным препаратам. Успехи в изучении патофизиологии АТ способствовали разработке новых методов его лечения, которые нацелены на важные провоспалительные факторы и предусматривают применение генно-инженерных биологических препаратов.

Ключевые слова: *артериит Такаясу; диагностика; активность заболевания; терапия.*
Контакты: *Ольга Николаевна Егорова;* ***onegorova@yandex.ru***
Для ссылки: *Егорова ОН, Тарасова ГМ, Койлубаева ГМ, Суханина АЮ, Гусева ИА, Болотбекова АМ, Суйунбай кызы Г, Туратбекова АТ, Окунова АА, Абдыкеримов АО, Решетняк ТМ. Современные подходы к терапии артериита Такаясу. Современная ревматология. 2024;18(1):101–108.* ***DOI:*** *10.14412/1996-7012-2024-1-101-108*

Modern approaches to the treatment of Takayasu arteritis

Egorova O.N.[1], Tarasova G.M.[1], Koylubaeva G.M.[2], Sukhanina A.Yu.[1], Guseva I.A.[1], Bolotbekova A.M.[2], Suyunbai kyzy G.[2], Turatbekova A.T.[2], Okunova A.A.[2], Abdykerimov A.O.[2], Reshetnyak T.M.[1]

[1]V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow; [2]National Center of Cardiology and Therapy named after academician Mirsaid Mirrahimov, Ministry of Health of Kyrgyz Republic, Bishkek

[1]34A, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115522, Russia; [2]3, Togoloka Moldo Street, Bishkek 720040, Kyrgyz Republic

Takayasu arteritis (AT) is a chronic granulomatous systemic vasculitis that affects large vessels and requires a multidisciplinary approach as the clinical signs are non-specific and disease activity is difficult to assess. Early rational drug treatment of AT suppresses both vascular and systemic inflammation, with glucocorticoids and immunosuppressants being of paramount importance. Advances in the understanding of the pathophysiology of AT have contributed to the development of new treatments that target key pro-inflammatory factors and involve the use of biologic disease-modifying antirheumatic drugs.

Keywords: *Takayasu arteritis; diagnostics; disease activity; therapy.*
Contact: *Olga Nikolaevna Egorova;* ***onegorova@yandex.ru***
For reference: *Egorova ON, Tarasova GM, Koylubaeva GM, Sukhanina AYu, Guseva IA, Bolotbekova AM, Suyunbai kyzy G, Turatbekova AT, Okunova AA, Abdykerimov AO, Reshetnyak TM. Modern approaches to the treatment of Takayasu arteritis. Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal. 2024;18(1):101–108.* ***DOI:*** *10.14412/1996-7012-2024-1-101-108*

Артериит Такаясу (АТ) представляет собой хронический идиопатический гранулематозный панартериит, поражающий крупные сосуды – аорту и ее основные ветви (подключичные, сонные, позвоночные, почечные, чревный ствол и подвздошные артерии), а также коронарные и легочные артерии [1]. Предполагаемая частота заболевания колеблется от 1 до 2,6 случая на 1 млн в год, по данным азиатских, турецких и американских исследований, и от 0,4 до 3,4 случая на 1 млн в год, по данным европейских авторов [2–4]. Самая высокая распространенность АТ зарегистрирована в Японии – 40 случаев на 1 млн [5]. Возраст дебюта болезни варьируется от 10 до 40 лет, пик ее развития приходится на 20–30 лет [2–4, 6–8]. В Европе 80–90% больных АТ – женщины, тогда как в Израиле, Индии и Кувейте соотношение женщин и мужчин составляет 1,6–2:1 [6–8].

Трактовка этиологии и патогенеза АТ в настоящее время остается спорной. Потеря иммунной толерантности артериальной стенки предшествует широкому спектру взаимосвязанных аберрантных иммунологических реакций, затрагивающих как врожденную, так и адаптивную иммунную систему и способствующих развитию и прогрессированию заболевания.

Хотя АТ встречается редко, выявленные в 60-х годах 20 в. случаи семейной агрегации заболевания позволили предположить вклад генетического компонента в его этиологию и патогенез. И действительно, в конце 70-х годов двумя независимыми коллективами японских авторов были опубликованы исследования о тесной ассоциации АТ с классическим антигеном класса I системы HLA – HLA-B5 – и его субтипом B5(52) [9, 10]. Последующие исследования в различных этнических и популяционных группах подтвердили важную роль антигена/гена HLA-B5(52) и его аллеля HLA*B52:01 в качестве генетического маркера риска развития АТ [11]. Молекулярно-генетические исследования на платформе чиповых технологий, а также крупномасштабное многоэтническое полногеномное исследование ассоциаций (Genome-wide association study, GWAS) позволили выявить дополнительные гены чувствительности в HLA- и не-HLA-локусах, которые кодируют белки регуляторных иммунных реакций, провоспалительных и гуморальных звеньев патогенеза заболевания [12–15]. Один из таких генов – *IL12B* – кодирует субъединицу интерлейкина (ИЛ) 12 p40, являющуюся общей для ИЛ12 и ИЛ23, которые индуцируют продукцию Th1- и Th17-клеток [16].

В физиологических условиях стенки средних и крупных артерий защищены от воспаления и аутоиммунитета иммунной толерантностью. За последние два десятилетия выявлено несколько механизмов, которые способствуют потере иммунной толерантности с последующим возникновением и прогрессированием АТ [17, 18]. Как только иммунная толерантность при АТ снижается, каскад провоспалительных медиаторов приводит к прогрессирующему повреждению тканей. Гранулематозное поражение при АТ вызывает функциональный дисбаланс Т-клеток в сторону Th1 и Th17 [19], а стимулированные макрофаги усиливают воспаление и повреждение за счет высвобождения множества эффекторных молекул, включая цитокины, такие как фактор некроза опухоли α (ФНОα), ИЛ6, ИЛ12, ИЛ23, ИЛ1; фактор роста эндотелия сосудов, а также матриксную металлопротеиназу [20]. В крупном полногеномном ассоциативном исследовании установлена роль В-клеток в патогенезе АТ [15], обусловленная выявленной новой сигнатурой фолликулярных хелперных Т-клеток, способствующих активации В-клеток [21]. Действительно, В-клетки, по-видимому, вносят вклад в патогенез АТ, о чем свидетельствуют увеличение их числа в стенках аорты и повышение уровня фактора активации В-клеток (BAFF) в сыворотке крови [22]. Остается неясным, существует ли иерархия цитокинов, каковы механизмы их индукции, происходят ли они из общего клеточного источника или из функционально различных субпопуляций Т-клеток и играют ли разные роли в патогенезе АТ.

Указанные процессы свидетельствуют о том, что сосудистое воспаление при АТ часто сочетается с внесосудистым системным воспалительным компонентом и характеризуется яркой острофазовой реакцией в виде лихорадки, недомогания, миалгий, анемии, тромбоцитоза, нарушения функции печени, значимого повышения СОЭ и уровня СРБ в крови. Простота определения СОЭ и СРБ дает возможность быстро оценить тяжесть внесосудистого компонента; однако эти показатели не позволяют определить распространенность воспаления в стенке сосуда артериального русла. Нередко АТ протекает бессимптомно, несмотря на очевидное прогрессирование сосудистого компонента.

Новые классификационные критерии АТ ACR/EULAR (American College of Rheumatology / European Alliance of Associations for Rheumatology) 2022 г. [23] имеют высокую (94%) чувствительность, однако их специфичность еще предстоит оценить [24, 25]. Традиционная концепция трехфазного заболевания при АТ (конституциональные нарушения, за которыми следует фаза воспаления сосудов, а затем – фаза стеноза) в настоящее время поставлена под сомнение [6, 24, 25].

Клиническая картина болезни представлена выразительной симптоматикой – асимметрией периферического пульса и артериального давления, которая нередко выявляется случайно во время клинического обследования в связи с другими причинами. Недавно были описаны пять типичных клинических вариантов заболевания. Наиболее частый вариант сопровождается сосудистой симптоматикой (46%), включая синдром перемежающейся хромоты, поражение черепно-мозговых нервов, стенокардию и абдоминальный ишемический синдром. Другие варианты характеризуются серьезными ишемическими событиями (29%), болезненностью сонной артерии (15%), неспецифическими конституциональными проявлениями (8%) или отсутствием симптомов (3%) [26]. При АТ могут наблюдаться опасные для жизни осложнения, такие как высокое артериальное давление, инсульт или инфаркт миокарда, требующие адекватной коррекции патогенетической терапии [27, 28].

Данные о результатах лечения АТ немногочисленны, в целом общепризнано, что ранняя диагностика и лечение могут улучшить исходы заболевания. Крупное исследование, проведенное в Японии, включало две группы пациентов: наблюдавшихся до 1999 г. и после 2000 г. Во второй группе более ранняя диагностика заболевания и назначение комбинированной иммуносупрессивной терапии в высоких дозах способствовали значимому уменьшению количества пациентов с тяжелым повреждением артерий и аортального клапана [2]. Однако вопрос об оптимальной тактике лечения и его продолжительности пока не решен.

Основой терапии для индукции ремиссии при АТ являются системные *глюкокортикоиды* (ГК). Обычно назначается преднизолон в начальной дозе 0,5–1 мг/кг/сут. В рекомендациях EULAR 2018 г. начальная доза ГК для большинства пациентов составляет 40–60 мг/сут, и до сих пор нет доказательств того, что прием >60 мг/сут улучшает исход болезни [29]. Назначение высокой начальной дозы ГК предусматривается также в самых последних рекомендациях ACR 2021 г. из-за угрозы повреждения органов и развития опасных для жизни осложнений. Однако в рекомендациях ACR рассматриваются и более низкие дозы для пациентов с нетяжелым течением АТ (например, при наличии конституциональных симптомов и ишемии конечностей) [30]. У большинства больных на фоне приема ГК удается достигнуть ремиссии, но рецидивы или прогрессирование заболевания наблюдаются более чем в половине случаев. Учитывая высокую частоту неблагоприятных реакций ГК, таких как диабет, артериальная гипертензия, ранние сердечно-сосудистые заболевания, инфекции, остеопороз, ограничение роста у детей и нередко рецидив болезни, применение *иммунодепрессантов* в дополнение к ГК является наиболее предпочтительной стратегией терапии АТ. В связи с этим рекомендации EULAR/ACR предписывают начинать лечение с высокой дозы ГК в комбинации с базисными противовоспалительными препаратами (БПВП), а не с монотерапии ГК [29, 30]. Однако выбор иммуносупрессивного препарата остается сложной задачей по нескольким причинам. Во-первых, бо́льшая часть доказательств их эффективности получена в наблюдательных исследованиях с ограниченным числом пациентов, особенно в отношении традиционных синтетических БПВП. Когортные исследования показали, что метотрексат (МТ) [31], азатиоприн (АЗА) [32], микофенолата мофетил (ММФ) [33], лефлуномид (ЛЕФ) [34] и циклофосфамид (ЦФ) [35] могут улучшать клинические и визуализационные проявления АТ. Однако рандомизированных исследований, сравнивающих результаты применения различных БПВП, не проводилось, а два недавних метаанализа показали их сходную эффективность [36, 37]. Во-вторых, пациенты с АТ могут иметь разнообразную клиническую симптоматику и для выбора лучшего терапевтического подхода необходимо учитывать несколько индивидуальных факторов, включая проявления и тяжесть заболевания, возраст, пол, коморбидную патологию, противопоказания, планируемую беременность, а также доступность препаратов. Согласно рекомендациям EULAR 2018 г., в качестве средства первой линии следует выбирать МТ, АЗА, ММФ или ЛЕФ [29]. Переход с одного БПВП на другой возможен, если пациент не переносит МТ или АЗА. ЦФ применяют только в том случае, когда другие методы лечения оказались неэффективными и/или их применение связано с высоким риском развития неблагоприятных реакций [29]. Аналогичные заключения представлены ACR и Фондом васкулита (Vasculitis Foundation, VF) [30].

Однако у пациентов с рефрактерным и/или активным течением заболевания рекомендуется на фоне лечения ГК, МТ или АЗА использовать *ингибиторы ФНОα* (иФНОα), а при наличии противопоказаний к иммуносупрессивной терапии – только иФНОα [25, 26]. Успехи в изучении патогенеза АТ привели к разработке новых таргетных методов его терапии (см. таблицу). ИФНОα и ингибиторы ИЛ (иИЛ) 6 являются наиболее перспективными современными средствами. В настоящее время Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (United States Food and Drug Administration, FDA) и Европейским агентством по лекарственным средствам (European Medicines Agency, EMA) одобрено пять иФНОα для лечения ревматических заболеваний: инфликсимаб (ИНФ), этанерцепт (ЭТЦ), адалимумаб (АДА), голимумаб (ГЛМ) и цертолизумаба пэгол (ЦЗП; см. таблицу). Французское многоцентровое открытое проспективное исследование позволило подтвердить эффективность ИНФ у 64% из 24 больных с торпидным течением АТ; средняя доза ГК была снижена на 50%, за 3 года наблюдения сообщалось лишь о нескольких нежелательных явлениях (НЯ) [38]. В недавно опубликованном метаанализе D.P. Misra и соавт. [36] у 19 пациентов с АТ показана высокая (более 80%) эффективность терапии иФНОα на фоне снижения дозы ГК, частота рецидивов составила 32%. Подобные результаты были представлены и в предыдущих обзорах [4, 19, 25, 39, 40]. Примечательно, что подавляющее большинство пациентов с АТ получали ИНФ [38], в то время как опыт применения ЭТЦ, АДА и ГЛМ ограничен [40, 41]. Имеется только один отчет о применении ЦЗП у 10 пациенток с АТ, во всех случаях была достигнута длительная ремиссия. Наблюдение продемонстрировало его высокую безопасность во время беременности, что может быть использовано для разработки персонифицированного подхода к терапии у женщин [42].

Тоцилизумаб (ТЦЗ), гуманизированное моноклональное антитело, блокирующее передачу сигналов ИЛ6 (см. таблицу), был одобрен для лечения гигантоклеточного артериита [6, 29, 30]. Впервые о клинической эффективности ТЦЗ при АТ сообщалось в 2008 г. [43], затем последовало несколько когортных исследований [40, 44, 45], которые показали значительное снижение клинической активности заболевания и суточной дозы ГК, стабилизацию показателей ангиографии и позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией [36]. При назначении ТЦЗ выживаемость была значимо выше, чем при использовании БПВП [40]. В целом у 80% пациентов наблюдалось клиническое и лабораторное улучшение после 3 мес терапии, и более 20% пациентов имели рецидив во время лечения [46]. Интересные данные представили J. Wang и соавт. [47], которые в рандомизированном контролируемом исследовании сравнивали результаты применения АДА (n=21) и ТЦЗ (n=19) на фоне терапии ГК и МТ у пациентов с активным и тяжелым АТ. Доля пациентов, у которых доза ГК через 6 мес составила ≤10 мг/сут, в группах АДА и ТЦЗ существенно не различалась (47,37 и 43,75% соответственно; p=0,83). Через 9 и 12 мес частота рецидивов и НЯ была сопоставима (9,52 и 10,53%, 38,10 и 47,37% соответственно) [47].

Интересные результаты получены при лечении АТ иИЛ12/23 (устекинумаб, УСТ; см. таблицу), иИЛ17 (секукинумаб), иИЛ1 (анакинра), иИЛ23 (гуселькумаб), ингибитором костимуляции Т-лимфоцитов (абатацепт, АБЦ), антигранулоцитарным макрофагальным колониестимулирующим фактором (маврилимумаб) и рецепторами эндотелина (бозентан), что требует динамической оценки результатов [23–25, 29, 30].

В настоящее время перспективными таргетными средствами для терапии АТ являются ингибиторы Янус-киназ (иJAK) тофацитиниб (ТОФА), барицитиниб, упадацитиниб и руксолитиниб, а также ритуксимаб (РТМ, моноклональные антитела к антигену CD20 В-лимфоцитов).

ИJAK относятся к синтетическим таргетным БПВП (см. таблицу), которые при АТ уменьшают адвентициальный фиброз, пролиферацию интимы и воспалительный сосудистый инфильтрат за счет подавления дифференцировки Т-лимфоцитов [48]. Недавно в Китае было опубликовано исследование, показавшее бо́льшую эффективность ТОФА по сравнению с МТ у пациентов с АТ в отношении влияния на клинико-лабораторные показатели и длительность ремиссии заболевания [49]. J. Li и соавт. [50] описали 5 пациентов с АТ, получавших ТОФА. У 4 из них наблюдался клинический ответ и у 3 – уменьшение и стабилизация стеноза артерий и толщины стенки при допплерографии сосудов. Другие исследователи подтвердили высокую эффективность терапии ТОФА, проводившейся в течение 2 лет у пациентов с АТ, осложненным язвенным колитом (ЯК) [51, 52]. P. Regnier и соавт. [53] сообщили, что назначение руксолитиниба или барицитиниба (иJAK1/иJAK2) позволило добиться клинического улучшения у 3 пациентов с АТ без ЯК: снижения уровня цитокинов, связанных с Th1/Th17, и коррекции дисбаланса эффекторных/регуляторных Т-клеток. R. Watanabe

Современные методы терапии АТ [23–25, 29, 30, 58, 69]
Modern approaches to the treatment of Takayasu arteritis [23–25, 29, 30, 58, 69]

Препараты	Патогенетическое обоснование	Эффект	Рекомендации и клиническое применение
ИФНОα (ИНФ, ЭТЦ, АДА, ГЛМ, ЦЗП)	ФНОα играет важную роль в развитии гранулематозного воспаления при АТ. При активном АТ выявляются более высокие уровни ФНОα в сыворотке крови и мРНК, а также функциональный дисбаланс Т-клеток в сторону Th1 и Th17	Клиническое улучшение, стероидсберегающий эффект, более высокая частота стойких ремиссий по сравнению с БПВП, хороший профиль безопасности	В рекомендациях EULAR 2018 г. предлагается использовать иФНОα в качестве лечения второй линии у пациентов с АТ, резистентных к БПВП. В рекомендациях ACR 2021 г. иФНОα показаны в качестве первой линии терапии и/или в сочетании с МТ или АЗА
ТЦЗ	ИЛ6 – провоспалительный цитокин. При АТ выявляется более высокий его уровень, особенно при активном заболевании	Клиническое улучшение, стероидсберегающий эффект, более высокая частота стойких ремиссий по сравнению с БПВП, хороший профиль безопасности	В рекомендациях EULAR 2018 г. и ACR 2021 г. ТЦЗ предлагается использовать в качестве лечения второй линии у пациентов с АТ, резистентных к БПВП
иJAK (ТОФА, упадацитиниб)	Блокируют передачу сигналов цитокинов, вовлеченных в патогенез АТ (интерфероны типа I и II, ИЛ6, ИЛ12, ИЛ17 и ИЛ23), подавляют Т-клетки памяти и уменьшают повреждение сосудов, связанное с воспалением	При терапии ТОФА наблюдаются клиническое улучшение, торможение рентгенологического прогрессирования заболевания. ТОФА превосходит по эффективности МТ, имеет хороший профиль безопасности. В настоящее время проводится исследование упадацитиниба. Данные о других иJAK отсутствуют	Не включены в рекомендации EULAR 2018 г. и ACR 2021 г.
РТМ	При АТ наблюдаются инфильтраты В-клеток в адвентиции воспаленных артерий и увеличение числа активированных субпопуляций В-клеток в периферической крови. РТМ блокирует дифференцировку В-клеток и стимуляцию В- и Т-клеток	Имеются сообщения об отдельных случаях применения РТМ при АТ с противоречивыми результатами	Не включен в рекомендации EULAR 2018 г. и ACR 2021 г.
АБЦ	Блокирует костимуляцию Т-клеток	Результаты применения АБЦ и плацебо сопоставимы	Не включен в рекомендации ACR 2021 г.
УСТ	УСТ – ингибитор ИЛ12 и ИЛ23. Пути Th17 и Th1 вносят вклад в патогенез АТ. УСТ нацелен на p40, общую субъединицу ИЛ12 и ИЛ23 (основные цитокины, участвующие в путях Th17 и Th1)	Улучшение клинических симптомов, но отсутствие изменений в интрамуральном усилении, которое выявляется при магнитно-резонансной ангиографии	Не включен в рекомендации EULAR 2018 г. и ACR 2021 г.

[54] предположил, что иJAK могут модулировать реакции врожденного иммунитета, которые развиваются при АТ с участием макрофагов и естественных киллеров. В настоящее время проводятся два многоцентровых плацебо-контролируемых исследования фазы III, оценивающие эффективность ТОФА и упадацитиниба у пациентов с АТ: ClinicalTrials.gov (идентификатор NCT04299971) и SELECT-Takayasu ClinicalTrials.gov (идентификатор NCT04161898) соответственно. Несмотря на перспективы использования этих препаратов, остается много вопросов. Могут ли ингибиторы JAK рассматриваться в качестве иммуносупрессивных средств первого выбора, добавляемых к ГК, или даже в качестве альтернативы ГК при лечении АТ? Не уточнен спектр НЯ иJAK, включающий, в частности, опоясывающий лишай и злокачественные новообразования, что, безусловно, требует крупномасштабных исследований.

В литературе приводится все больше свидетельств возможной роли В-клеток в патогенезе АТ [22, 55], которые указывают на целесообразность использования *РТМ* в терапии АТ. Впервые РТМ применили в 2007 г. C. Galarza и соавт [56] у 2 пациентов с АТ, резистентных к терапии МТ и ИНФ, что позволило стабилизировать их состояние. Системный поиск публикаций в MEDLINE, Scopus, Web of Science, EMBASE, PubMed выявил упоминания о 39 пациентах с АТ, которым проводился по крайней мере один цикл лечения РТМ с неоднозначным влиянием на течение заболевания. Так, авторы французского открытого исследования назначали РТМ 7 труднолечимым пациентам с АТ и были разочарованы результатом: ремиссия наблюдалась только в 3 случаях, у остальных 4 пациентов сохранялись признаки постоянной активности заболевания и/или рентгенологического прогрессирования [57]. Аналогичные результаты получили A. Mekinian и соавт. [58], наблюдавшие 11 женщин, средний возраст которых составлял 27 лет (12–59 лет), средняя продолжительность АТ – около 2,2 года. РТМ назначался в качестве терапии первой линии в 2 случаях и для лечения рефрактерного течения заболевания у остальных больных, которые получали МТ, ММФ, ЦФ и/или генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) – иФНОα (n=5) и иИЛ6 (n=2). РТМ вводился по 1000 мг с интервалом в 2 нед у 7 пациентов, в остальных случаях – еженедельно в течение 4 нед с поддерживающей терапией через 6 мес у всех пациентов. Медиана продолжительности лечения РТМ достигала 11 [2; 40] мес. Через 6 мес полный ответ на терапию выявлен только у 1 пациента, у 5 из 9 больных по данным инструментальной визуализации сохранялись стойкие сосудистые признаки заболевания. В 56% случаев удалось уменьшить дозу ГК в среднем до 24 мг/сут (5–50 мг/сут; $p<0,05$). РТМ был отменен у 1 пациента из-за тяжелого инфекционного осложнения. Через 12 мес безрецидивная выживаемость составила 58% (95% доверительный интервал, ДИ 33–100%), сосудистые осложнения при реваскуляризации возникли у 3 больных (стентирование почечной артерии, новая артериальная окклюзия и аортальная недостаточность в каждом случае). В последующие 5,3 года наблюдения после терапии РТМ зарегистрировано 3 рецидива и 1 летальный исход через 3 мес после отмены препарата [58]. Напротив, в другом наблюдательном исследовании, включавшем 8 пациентов с рефрактерным АТ, не выявлено рецидивов заболевания в течение 1 года после введения РТМ (1000 мг, 2 дозы с интервалом в 2 нед) [59]. Аналогичный позитивный эффект РТМ у единичных пациентов продемонстрировали и другие авторы [22, 60, 61].

В настоящее время при рефрактерных иммуновоспалительных ревматических заболеваниях (ИВРЗ), включая васкулит крупных сосудов, начинают активно применять *Т-клеточную терапию с использованием химерных антигенных рецепторов* (chimeric antigen receptor T-cell, CAR-T), которая может воздействовать на отдельные клоны В-клеток, продуцирующие специфические аутоантитела и аутореактивные иммунные клетки. Исследователи уже несколько десятилетий рассматривают клеточную терапию как потенциальный лечебный подход [62].

В качестве *сопутствующей терапии* при АТ следует применять антитромбоцитарные препараты, которые снижают риск острых ишемических событий, особенно цереброваскулярных и сердечно-сосудистых осложнений (относительный риск 0,055; 95% ДИ 0,06–0,514; $p=0,011$) [34]. Аналогичные указания представлены в рекомендациях ACR и VF: антиагрегантная терапия обычно назначается пациентам с более высоким риском ишемических событий (например, с вертебробазилярной болезнью, ограничивающей кровоток, или со стентами) [30]. Однако остается спорным использование этих средств при отсутствии стенозирования сосудов [30].

Обсуждается целесообразность назначения при АТ статинов, которые ингибируют реакцию Th1 и выработку провоспалительных цитокинов. Однако результаты исследований противоречивы: в одной работе продемонстрировано снижение частоты рецидивов [63], в то время как в более поздней публикации сообщалось, что прием статинов или аспирина не влияет на рецидивы заболевания и выживаемость [64]. Согласно другому исследованию, повышенный уровень холестерина липопротеинов низкой плотности приводил к увеличению риска развития аневризм при АТ [63]. Для решения этой проблемы требуются дополнительные исследования с проспективным наблюдением.

Интересные данные получены при изучении природных средств ресвератрола и куркумина, которые ингибируют ФНОα *in vitro* при АТ. Применение этих препаратов способствует снижению уровня ФНОα, СРБ и СОЭ в плазме крови, а также Бирмингемского индекса активности системных васкулитов (Birmingham Vasculitis Activity Score, BVAS) [65, 66].

Сообщается, что диета с низким содержанием поваренной соли, регулярные физические упражнения, препараты кальция и витамина D необходимы для уменьшения числа неблагоприятных реакций, связанных с ГК, у пациентов с АТ [67]. При развитии артериальной гипертензии проводится терапия гипотензивными средствами. Особую сложность представляет подбор гипотензивной терапии при резистентной реноваскулярной гипертензии.

Еще один важный вопрос – *беременность при АТ*, которая не повышает активность основного заболевания, но может ухудшать течение болезни с высоким риском возникновения серьезных сердечно-сосудистых осложнений, преэклампсии, преждевременных родов и задержки внутриутробного развития плода [68]. Перед зачатием необходимо комплексное обследование пациентки для оценки активности заболевания и назначение БПВП, безопасных для беременных. Терапия ГК во время беременности позволяет снизить частоту развития преэклампсии, а продолжение до родов лечения иммунодепрессантами и/или иФНОα, не проникающими через плаценту, имеет первостепенное значение для стабилизации заболевания. Следует предлагать вагинальные роды с укорочением второго этапа родов (с помощью вакуума или щипцов), если отсутствуют акушерские противопоказания, тяжелая артериальная гипертензия, риск расслоения аорты или тяжелая аортальная регургитация [68].

Благодаря новым терапевтическим возможностям большинство пациентов достигают ремиссии, при этом не развивается необратимое повреждение сосудов. Однако в ряде случаев диагноз ставится на стадии уже возникшего стеноза. Такие изменения могут быть необратимыми и, если они гемодинамически значимы, требуется *реваскуляризация*. Наиболее распространенными показаниями для хирургического лечения являются цереброваскулярные заболевания, обусловленные стенозом сонных или позвоночных артерий, ишемическая болезнь сердца, тяжелая коарктация аорты, реноваскулярная гипертензия или синдром перемежающейся хромоты [30]. У пациентов с АТ могут наблюдаться не только стенотические, но и аневризматические осложнения, прогрессирующее увеличение размеров аневризмы с высоким риском разрыва или расслоения, что требует хирургического лечения [29]. В рекомендациях EULAR, ACR, ESC (European Society of Cardiology) и ESVS (European Society for Vascular Surgery) предусматривается выполнение плановых эндоваскулярных вмешательств или реконструктивных операций во время стабильной ремиссии заболевания [29, 30]. Выбор метода сосудистого вмешательства при АТ зависит от анатомической локализации поврежденных сосудов, сроков, активности заболевания и других факторов, которые обсуждаются совместно сосудистыми хирургами и ревматологами [29, 30]. В настоящее время при стенотических поражениях, таких как стеноз надаортальных, подвздошных и почечных артерий, все чаще применяется баллонная ангиопластика с установкой стента (стентов) в сосуд (сосуды) [69]. При выраженных стенотических и окклюзионных сосудистых изменениях в связи с высоким риском рестеноза для улучшения прогноза целесообразно проведение обходного артериального шунтирования [70–73].

Таким образом, АТ – хроническое заболевание, обычно поражающее пациентов молодого возраста, связанное с потенциальным повреждением жизненно важных органов и опасными для жизни осложнениями. Рекомендации ACR/VF, опубликованные в 2021 г., предусматривают проведение при АТ сочетанной терапии ГК и препаратами первой линии, включая иммунодепрессанты (МТ, АЗА) и иФНОα, которая представляется более перспективной, чем назначение ТЦЗ. Внедрение ГИБП позволяет надеяться, что в недалеком будущем излечение или по крайней мере достижение длительной ремиссии у больных АТ станет повседневной реальностью.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Seko Y , Takahashi N, Tada Y, et al. Restricted usage of T-cell receptor Vgamma-Vdelta genes and expression of costimulatory molecules in Takayasu's arteritis. *Int J Cardiol.* 2000 Aug 31;75 Suppl 1:S77-83; discussion S85-7. doi: 10.1016/s0167-5273(00)00194-7.
2. Ohigashi H, Haraguchi G, Konishi M, et al. Improved prognosis of Takayasu arteritis over the past decade. *Circ J.* 2012;76(4): 1004-11. doi: 10.1253/circj.cj-11-1108. Epub 2012 Feb 2.
3. Schmidt J, Kermani TA, Bacani AK, et al. Diagnostic features, treatment, and outcomes of Takayasu arteritis in a US Cohort of 126 patients. *Mayo Clin Proc.* 2013 Aug;88(8): 822-30. doi: 10.1016/j.mayocp.2013.04.025. Epub 2013 Jul 10.
4. Gudbrandsson B, Molberg O, Garen T, Palm O. Prevalence, Incidence, and Disease Characteristics of Takayasu Arteritis by Ethnic Background: Data From a Large, Population-Based Cohort Resident in Southern Norway. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2017 Feb;69(2): 278-285. doi: 10.1002/acr.22931. Epub 2016 Dec 31.
5. Watanabe Y, Miyata T, Tanemoto K. Current Clinical Features of New Patients With Takayasu Arteritis Observed From Cross-Country Research in Japan: Age and Sex Specificity. *Circulation.* 2015 Nov 3;132(18):1701-9. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114. 012547. Epub 2015 Sep 9.
6. Firouzi A , Khalilipur E, Khajali Z, et al. The Treatment Dilemma of Arteriopathy in Takayasu Arteritis – A State-of-the-Art Approach. *Curr Probl Cardiol.* 2023 Jan; 48(1): 101359. doi: 10.1016/j.cpcardiol.2022.101359.
7. Zhang Z, Wang W, Zhou M, et al. Observational Study of Sex Differences in Takayasu Arteritis in China: Implications for Worldwide Regional Differences. *Ann Vasc Surg.* 2020 Jul:66:309-317. doi: 10.1016/j.avsg.2019.12.007. Epub 2019 Dec 18.
8. Rutter M, Bowley J, Lanyon PC, et al. A Systematic Review and Meta-Analysis of the Incidence Rate of Takayasu Arteritis. *Rheumatology (Oxford).* 2021; Nov 3;60(11): 4982-4990. doi: 10.1093/rheumatology/ keab406.
9. Isohisa I, Numano F, Maezawa H, Sasazuki T. HLA-Bw52 in Takayasu disease. *Tissue Antigens.* 1978 Oct;12(4):246-8. doi: 10.1111/ j.1399-0039.1978.tb01332.x.
10. Naito S, Arakawa K, Saito S, et al. Takayasu's disease: association with HLA-B5. *Tissue Antigens.* 1978 Aug;12(2):143-5. doi: 10.1111/j.1399-0039.1978.tb01310.x.
11. Terao C. Revisited HLA and non-HLA genetics of Takayasu arteritis – where are we? *J Hum Genet.* 2016 Jan;61(1):27-32. doi: 10.1038/jhg.2015.87. Epub 2015 Jul 16.
12. Saruhan-Direskeneli G, Hughes T, Aksu K, et al. Identification of multiple genetic susceptibility loci in Takayasu arteritis. *Am J Hum Genet.* 2013 Aug 8;93(2):298-305. doi: 10.1016/j.ajhg.2013.05.026. Epub 2013 Jul 3.
13. Renauer PA, Saruhan-Direskeneli G, Coit P, et al. Identification of Susceptibility Loci in IL6, RPS9/LILRB3, and an Intergenic Locus on Chromosome 21q22 in Takayasu Arteritis in a Genome-Wide Association Study. *Arthritis Rheumatol.* 2015 May;67(5): 1361-8. doi: 10.1002/art.39035.
14. Renauer P, Sawalha AH. The genetics of Takayasu arteritis. *Presse Med.* 2017 Jul-Aug; 46(7-8 Pt 2):e179-e187. doi: 10.1016/j.lpm. 2016.11.031. Epub 2017 Jul 26.
15. Ortiz-Fernandez L, Saruhan-Direskeneli G, Alibaz-Oner F, et al. Identification of susceptibility loci for Takayasu arteritis through a large multi-ancestral genome-wide association study. *Am J Hum Genet.* 2021 Jan 7;108(1): 84-99. doi: 10.1016/j.ajhg.2020.11.014. Epub 2020 Dec 11.
16. Carmona FD, Coit P, Saruhan-Direskeneli G, et al. Analysis of the common genetic component of large-vessel vasculitides through a meta-Immunochip strategy. *Sci Rep.* 2017 Mar 9:7:43953. doi: 10.1038/srep43953.
17. Jin K, Wen Z, Wu B, et al. NOTCH-induced rerouting of endosomal trafficking disables regulatory T cells in vasculitis. *J Clin Invest.* 2021 Jan 4;131(1):e136042. doi: 10.1172/JCI136042.
18. Daxini A, Cronin K, Sreih AG. Vasculitis associated with immune checkpoint inhibitors-a systematic review. *Clin Rheumatol.* 2018 Sep;37(9):2579-2584. doi: 10.1007/s10067-018-4177-0. Epub 2018 Jun 19.
19. Pryshchep O, Ma-Krupa W, Younge BR, et al.Vessel-specific Toll-like receptor profiles in human medium and large arteries. *Circulation.* 2008 Sep 16;118(12):1276-84. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108. 789172. Epub 2008 Sep 2.
20. Kaiser M, Younge B, Björnsson J, et al. Formation of new vasa vasorum in vasculitis. Production of angiogenic cytokines by multinucleated giant cells. *Am J Pathol.* 1999 Sep; 155(3):765-74. doi: 10.1016/S0002-9440(10) 65175-9.
21. Desbois AC, Regnier P, Quiniou V, et al. Specific Follicular Helper T Cell Signature in Takayasu Arteritis. *Arthritis Rheumatol.* 2021 Jul;73(7):1233-1243. doi: 10.1002/art.41672. Epub 2021 May 19.
22. Hoyer BF, Mumtaz IM, Loddenkemper K, et al. Takayasu arteritis is characterised by disturbances of B cell homeostasis and responds to B cell depletion therapy with rituximab. *Ann Rheum Dis.* 2012 Jan;71(1):75-9. doi: 10.1136/ard.2011.153007. Epub 2011 Sep 27.
23. Grayson PC, Ponte C, Suppiah R, et al. 2022 American College of Rheumatology/ EULAR classification criteria for Takayasu arteritis. *Ann Rheum Dis.* 2022 Dec;81(12): 1654-1660. doi: 10.1136/ard-2022-223482. Epub 2022 Nov 9.
24. Misra DP, Singh K, Rathore U, et al. Management of Takayasu arteritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2023 May 26;101826. doi: 10.1016/j.berh.2023.101826.
25. As C, Danda D. Current Diagnosis and Management of Takayasu Arteritis. *Int Heart J.* 2023;64(4):519-534. doi: 10.1536/ihj.23-195.
26. Quinn KA, Gribbons KB, Carette S, et al. Patterns of clinical presentation in Takayasu's arteritis. *Semin Arthritis Rheum.* 2020 Aug; 50(4):576-581. doi: 10.1016/j.semarthrit.2020. 04.012. Epub 2020 May 19.
27. Keenan NG, Mason JC, Maceira A, et al. Integrated cardiac and vascular assessment in takayasu arteritis by cardiovascular magnetic resonance. *Arthritis Rheum.* 2009 Nov;60(11): 3501-9. doi: 10.1002/art.24911.
28. Койлубаева ГМ, Болотбекова АМ, Бейшенкулов МТ и др. Клинические проявления поражения сердечно-сосудистой системы и предикторы неблагоприятного прогноза артериита Такаясу у кыргызских пациентов. Научно-практическая ревматология. 2023;61(5):576-583. [Koilubaeva GM, Bolotbekova AM, Beishenkulov MT, et al. Clinical manifestations of damage to the cardiovascular system and predictors of an unfavorable prognosis of Takayasu arteritis in Kyrgyz patients. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya.* 2023;61(5):576-583. (In Russ.)].
29. Hellmich B, Agueda A, Monti S, et al. 2018 update of the EULAR recommendations for the management of large vessel vasculitis. *Ann Rheum Dis.* 2020 Jan;79(1):19-30. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215672. Epub 2019 Jul 3.
30. Maz M, Chung SA, Abril A, et al. American college of rheumatology/vasculitis foundation guideline for the management of giant cell arteritis and Takayasu Arteritis. *Arthritis*

Rheumatol. 2021 Aug;73(8):1349-65. doi: 10.1002/art.41774
31. Hoffman GS, Leavitt RY, Kerr GS, et al. Treatment of glucocorticoid-resistant or relapsing takayasu arteritis with methotrexate. *Arthritis Rheum.* 1994 Apr;37(4):578-82. doi: 10.1002/art.1780370420.
32. Valsakumar AK, Valappil UC, Jorapur V, et al. Role of immunosuppressive therapy on clinical, immunological, and angiographic outcome in active Takayasu's arteritis. *J Rheumatol.* 2003 Aug;30(8):1793-8.
33. Dai D, Wang YY, Jin H, et al. The efficacy of mycophenolate mofetil in treating Takayasu arteritis: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatol Int.* 2017 Jul;37(7):1083-1088. doi: 10.1007/s00296-017-3704-7. Epub 2017 Mar 31.
34. de Souza AWS, de Almeida Agustinelli R, de Cinque Almeida H, et al. Leflunomide in Takayasu arteritis – a long term observational study. *Rev Bras Reumatol Engl Ed.* 2016 Jul-Aug;56(4):371-5. doi: 10.1016/j.rbre.2016.02.003. Epub 2016 Mar 2.
35. Sun Y, Ma L, Ma L, et al. Cyclophosphamide could be a better choice than methotrexate as induction treatment for patients with more severe Takayasu's arteritis. *Rheumatol Int.* 2017 Dec;37(12):2019-2026. doi: 10.1007/s00296-017-3847-6. Epub 2017 Oct 13.
36. Misra DP, Rathore U, Patro P, et al. Disease-modifying anti-rheumatic drugs for the management of Takayasu arteritis—a systematic review and meta-analysis. *Clin Rheumatol.* 2021 Nov;40(11):4391-4416. doi: 10.1007/s10067-021-05743-2. Epub 2021 May 1.
37. Barra L, Yang G, Pagnoux C. Non-glucocorticoid drugs for the treatment of Takayasu's arteritis: A systematic review and meta-analysis. *Autoimmun Rev.* 2018 Jul;17(7):683-693. doi: 10.1016/j.autrev.2018.01.019. Epub 2018 May 2.
38. Mertz P, Kleinmann JF, Lambert M, et al. Infliximab is an effective glucocorticoid-sparing treatment for Takayasu arteritis: results of a multicenter open-label prospective study. *Autoimmun Rev.* 2020 Oct;19(10):102634. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102634. Epub 2020 Aug 13.
39. Clifford A, Hoffman GS. Recent advances in the medical management of Takayasu arteritis: an update on use of biologic therapies. *Curr Opin Rheumatol.* 2014 Jan;26(1):7-15. doi: 10.1097/BOR.0000000000000004.
40. Mekinian A, Comarmond C, Resche-Rigon M, et al. Efficacy of biological-targeted treatments in takayasu arteritis: multicenter, retrospective study of 49 patients. *Circulation.* 2015 Nov 3;132(18):1693-700. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.014321. Epub 2015 Sep 9.
41. Suematsu R, Tashiro S, Ono N, et al. Successful golimumab therapy in four patients with refractory Takayasu's arteritis. *Mod Rheumatol.* 2018 Jul;28(4):712-715. doi: 10.3109/14397595.2015.1134393. Epub 2016 Mar 21.
42. Novikov PI, Smitienko IO, Sokolova MV, et al. Certolizumab pegol in the treatment of takayasu arteritis. *Rheumatology (Oxford).* 2018 Dec 1;57(12):2101-2105. doi: 10.1093/rheumatology/key197.
43. Nishimoto N, Nakahara H, Yoshio-Hoshino N, Mima T. Successful treatment of a patient with Takayasu arteritis using a humanized anti-interleukin-6 receptor antibody. *Arthritis Rheum.* 2008 Apr;58(4):1197-200. doi: 10.1002/art.23373.
44. Abisror N, Mekinian A, Lavigne C, et al. Tocilizumab in refractory Takayasu arteritis: a case series and updated literature review. *Autoimmun Rev.* 2013 Oct;12(12):1143-9. doi: 10.1016/j.autrev.2013.06.019. Epub 2013 Jun 29.
45. Canas CA, Canas F, Izquierdo JH, et al. Efficacy and safety of anti-interleukin 6 receptor monoclonal antibody (tocilizumab) in colombian patients with takayasu arteritis. *J Clin Rheumatol.* 2014 Apr;20(3):125-9. doi: 10.1097/RHU.0000000000000098.
46. Koster MJ, Matteson EL, Warrington KJ. Recent advances in the clinical management of giant cell arteritis and Takayasu arteritis. *Curr Opin Rheumatol.* 2016 May;28(3):211-7. doi: 10.1097/BOR.0000000000000265.
47. Wang J, Kong X, Ma L, et al. Treatment efficacy and safety of adalimumab versus tocilizumab in patients with active and severe Takayasu arteritis: an open-label study. *Rheumatology (Oxford).* 2023 Aug 4:kead387. doi: 10.1093/rheumatology/kead387. Online ahead of print.
48. Upendra Rathore U, Thakare DR, Patro P, et al. A systematic review of clinical and preclinical evidences for Janus kinase inhibitors in large vessel vasculitis. *Clin Rheumatol.* 2022 Jan;41(1):33-44. doi: 10.1007/s10067-021-05973-4. Epub 2021 Nov 3
49. Kong X, Sun Y, Dai X, et al. Treatment efficacy and safety of tofacitinib vs. methotrexate in Takayasu arteritis: a prospective observational study. *Ann Rheum Dis.* 2022 Jan;81(1):117-123. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-220832.
50. Li J, Li M, Tian X, Zeng X. Tofacitinib in patients with refractory Takayasu's arteritis. *Rheumatology (Oxford).* 2020 Nov 1;59(11):e95-e98. doi: 10.1093/rheumatology/keaa281.
51. Sato S, Matsumoto H, Temmoku J, et al. A case of Takayasu arteritis complicated by refractory ulcerative colitis successfully treated with tofacitinib. *Rheumatology (Oxford).* 2020 Jul 1;59(7):1773-1775. doi: 10.1093/rheumatology/kez580.
52. Palermo A, Marvisi C, Casali M, et al. Tofacitinib for the treatment of refractory Takayasu's arteritis: description of 2 cases. *Clin Exp Rheumatol.* 2020 Mar-Apr;38 Suppl 124(2):234-235. Epub 2020 Jan 9.
53. Regnier P, Le Joncour A, Maciejewski-Duval A, et al. Targeting JAK/STAT pathway in Takayasu's arteritis. *Ann Rheum Dis.* 2020 Jul;79(7):951-959. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-216900. Epub 2020 Mar 25.
54. Watanabe R. JAK inhibitors as promising agents for refractory Takayasu arteritis. *Ann Rheum Dis.* 2022 Apr;81(4):e67. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217577
55. Inder SJ, Bobryshev YV, Cherian SM, et al. Immunophenotypic analysis of the aortic wall in Takayasu's arteritis: involvement of lymphocytes, dendritic cells and granulocytes in immuno-inflammatory reactions. *Cardiovasc Surg.* 2000 Mar;8(2):141-8. doi: 10.1016/s0967-2109(99)00100-3.
56. Galarza C, Valencia D, Tobyn GJ, et al. Should rituximab be considered as the first-choice treatment for severe autoimmune rheumatic diseases? *Clin Rev Allergy Immunol.* 2008 Feb;34(1):124-8. doi: 10.1007/s12016-007-8028-z.
57. Pazzola G, Muratore F, Pipitone N, et al. Rituximab therapy for Takayasu arteritis: a seven patients experience and a review of the literature. *Rheumatology (Oxford).* 2018 Jul 1;57(7):1151-55. doi: 10.1093/rheumatology/kex249.
58. Mekinian A, Noe L, Salvarani C, et al. Effectiveness and safety of rituximab in Takayasu arteritis: data from a multicenter retrospective study. *Joint Bone Spine.* 2023 Oct 31;91(2):105658. doi: 10.1016/j.jbspin.2023.105658.
59. Nakagomi D, Kronbichler A, Witte T, et al. Comment on: Rituximab therapy for Takayasu arteritis: a seven patients experience and a review of the literature. *Rheumatology (Oxford).* 2018 Jul 1;57(7):1309-1310. doi: 10.1093/rheumatology/kex493.
60. Caltran E, Di Colo G, Ghigliotti G, et al. Two Takayasu arteritis patients successfully treated with rituximab. *Clin Rheumatol.* 2014 Aug;33(8):1183-4. doi: 10.1007/s10067-014-2506-5. Epub 2014 Jan 31.
61. Mutoh T, Ishii T, Shirai T, et al. Refractory Takayasu arteritis successfully treated with rituximab: case-based review. *Rheumatol Int.* 2019 Nov;39(11):1989-1994. doi: 10.1007/s00296-019-04390-w. Epub 2019 Aug 6.
62. Blache U, Tretbar S, Koehl U, et al. CAR T cells for treating autoimmune diseases. *RMD Open.* 2023 Nov 23;9(4):e002907. doi: 10.1136/rmdopen-2022-002907.
63. Kwon OC, Oh JS, Park MC, et al. Statins reduce relapse rate in Takayasu arteritis. *Int J Cardiol.* 2019 Jul 15:287:111-115. doi: 10.1016/j.ijcard.2019.02.046. Epub 2019 Feb 20.
64. Laurent C, Prieto-Gonzalez S, Belnou P, et al. Prevalence of cardiovascular risk factors, the use of statins and of aspirin in Takayasu Arteritis. *Sci Rep.* 2021 Jul 13;11(1):14404. doi: 10.1038/s41598-021-93416-0.
65. Shi G, Hua M, Xu Q, Ren T. Resveratrol improves treatment outcome and laboratory parameters in patients with Takayasu arteritis: A randomized double-blind and placebo-controlled trial. *Immunobiology.* 2017 Feb;222(2):164-168. doi: 10.1016/j.imbio.2016.10.008. Epub 2016 Oct 14.
66. Shao N, Jia H, Li Y, Li J. Curcumin im-

proves treatment out come of Takayasu arteritis patients by reducing TNF-α: a randomized placebo-controlled double-blind clinical trial. *Immunol Res.* 2017 Aug;65(4):969-974. doi: 10.1007/s12026-017-8917-z.
67. Dejaco C, Ramiro S, Duftner C, et al. EULAR recommendations for the use of imaging in large vessel vasculitis in clinical practice. *Ann Rheum Dis.* 2018 May;77(5):636-643. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-212649. Epub 2018 Jan 22.
68. Padiyar S, Manikuppam P, Kabeerdoss J, et al. Update on pregnancy in Takayasu arteritis-A narrative review. *Int J Rheum Dis.* 2021 Jun;24(6):758-765. doi: 10.1111/1756-185X. 14109. Epub 2021 Apr 18.
69. Chen ST, Luo CB, Guo WY, Chang FC. Endovascular management of symptomatic stenosis of supra-aortic arteries in patients with Takayasu arteritis. *J Chin Med Assoc.* 2021 Mar 1;84(3):303-308. doi: 10.1097/ JCMA.0000000000000479.
70. Han HS, Yoon KW, Heo SH, et al. Aortocarotid bypass in patients with Takayasu's arteritis. *Ann Surg Treat Res.* 2017 Sep;93(3): 143-151. doi: 10.4174/astr.2017.93.3.143. Epub 2017 Aug 30.
71. Xiao Y, Zhou J, Wei X, et al. Outcomes of different treatments on Takayasu's arteritis. *J Thorac Dis.* 2016 Sep;8(9):2495-2503. doi: 10.21037/jtd.2016.08.12.
72. Chen ZG, Chen YX, Diao YP, et al. Simultaneous Multi-Supra-Aortic Artery Bypass Successfully Implemented in 17 Patients with Type I Takayasu Arteritis. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2018 Dec;56(6):903-909. doi: 10.1016/j.ejvs.2018.08.044. Epub 2018 Oct 11.
73. Fu Y, Chen Y. Operative experience on descending aorta with Takayasu Arteritis: a review. *Front Cardiovasc Med.* 2023 Jun 21:10:1181285. doi: 10.3389/fcvm.2023. 1181285. eCollection 2023.

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
21.11.2023/10.01.2024/13.01.2024

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

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

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

The article was prepared as a part of the research work (№/№ of government tasks PK 122040400024-7) and international cooperation of V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology (Russia) and the National Center of Cardiology and Therapy named after academician Mirsaid Mirrakhimov at the Ministry of Health of the Kyrgyz Republic (Kyrgyz Republic).

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

Егорова О.Н. https://orcid.org/00000-0002-4846-5531
Тарасова Г.М. https://orcid.org/0000-0001-9933-5350
Койлубаева Г.М. https://orcid.org/0000-0001-5433-3300
Суханина А.Ю. https://orcid.org/0000-0002-7857-9716
Гусева И.А. https://orcid.org/0000-0002-4906-7148
Болотбекова А.М. https://orcid.org/0000-0003-1880-5678
Суйунбай кызы Г. https://orcid.org/0000-0002-3871-2324
Туратбекова А.Т. https://orcid.org/0000-0002-1189-3698
Окунова А.А. https://orcid.org/0000-0002-2431-2039
Абдыкеримов А.О. https://orcid.org/0009-0007-1444-5376
Решетняк Т.М. https://orcid.org/0000-0003-3552-2522

Применение генно-инженерных биологических препаратов у пациентов с анкилозирующим спондилитом и code кокситом: динамика клинико-лабораторных показателей и структурного прогрессирования

Эрдес Ш.Ф., Ачикян В.Ф., Агафонова Е.М.

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

Поражение тазобедренного сустава – ТБС (коксит) встречается практически у половины больных анкилозирующим спондилитом (АС) и часто приводит к ранней инвалидизации. Терапия коксита не разработана, хотя в отечественных рекомендациях это состояние является одним из показаний для назначения генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП).
В обзоре приведены данные недавних клинических исследований, посвященных применению ГИБП, при этом акцент сделан на отечественное многоцентровое исследование GO-COX, включавшее больных АС с кокситом.
Показано, что ингибиторы фактора некроза опухоли α эффективны при воспалительном поражении ТБС у больных АС и двухлетнее их использование тормозит прогрессирование коксита.

Ключевые слова: *анкилозирующий спондилит; коксит; ингибиторы фактора некроза опухоли α.*
Контакты: *Шандор Федорович Эрдес;* ***123456_57@mail.ru***
Для ссылки: *Эрдес ШФ, Ачикян ВФ, Агафонова ЕМ. Применение генно- инженерных биологических препаратов у пациентов с анкилозирующим спондилитом и кокситом: динамика клинико-лабораторных показателей и структурного прогрессирования. Современная ревматология. 2024;18(1):109–116.* ***DOI:*** *10.14412/1996-7012-2024-1-109-116*

The use of biologic therapy in patients with ankylosing spondylitis and coxitis: dynamics of clinical and laboratory parameters and structural progression

Erdes Sh.F., Achikyan V.F., Agafonova E.M.

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

Hip joint inflammation (coxitis) occurs in almost half of patients with ankylosing spondylitis (AS) and often leads to early disability. A therapy for this condition has not yet been developed, although it is one of the indications for the initiation of biologic therapy in national recommendations.
The review presents data from recent clinical trials on the use of biologics, focusing on the Russian national multicenter study of GO-COX in patients with AS with coxitis.
Tumour necrosis factor-α inhibitors have been shown to be effective against inflammatory affection of the hip joint in patients with AS, and their administration over a two-year period inhibits the progression of coxitis.

Keywords: *ankylosing spondylitis; coxitis; tumour necrosis factor-α inhibitors.*
Contact: *Sandor Fedorovich Erdes;* ***123456_57@mail.ru***
For reference: *Erdes ShF, Achikyan VF, Agafonova EM. The use of biologic therapy in patients with ankylosing spondylitis and coxitis: dynamics of clinical and laboratory parameters and structural progression. Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal. 2024;18(1): 109–116.* ***DOI:*** *10.14412/1996-7012-2024-1-109-116*

Коксит – вовлечение в системное воспаление структур тазобедренного сустава (ТБС), которое часто встречается при спондилоартритах (СпА). Субстратом коксита являются синовит, остеит, воспаление энтезисов, прилежащих к структурам сустава. При анкилозирующем спондилите (АС) коксит наблюдается в среднем у 24–36% пациентов [1], но может поражать до 56% больных [2, 3].

Коксит – прогностический признак неблагоприятного течения СпА. Поражение ТБС ассоциируется с более ранним началом и/или более длительным течением АС, более выраженным нарушением качества жизни и трудоспособности, более высокими значениями BASFI (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index), BASRI (Bath Ankylosing Spondylitis Radiology Index), BASRI-hip (индекс повреждения ТБС) и BASRI-spine (индекс повреждения позвоночника) [1]. С одной стороны, это может быть обусловлено тем, что в BASFI включены вопросы, напрямую указывающих на поражение ТБС, а с другой – тем, что при коксите отмечаются более высокие показатели и по остальным вопросам этой шкалы (в целом среднее значение BASFI выше на 1,6). Было установлено, что коксит значимо ассоциируется с более выраженными аксиальными нарушениями, такими как ограничение шейной ротации и сгибания в поясничном отделе позвоночника, а также с более тяжелыми структурными изменениями позвоночника (по данным рентгенографии) [4]. Также было установлено, что BASRI-hip коррелирует с BASRI-spine [5].

Выраженные структурные изменения ТБС могут служить показанием к эндопротезированию. По материалам европейских баз данных, в эру широкого применения генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) частота эндопротезирования ТБС при АС составляет 5–8%. При продолжительности СпА более 30 лет риск эндопротезирования возрастает до 12–25%. [4]. При этом у больных СпА на фоне внедрения в практику ГИБП не наблюдалось увеличения частоты операций по поводу коксита, в отличие от пациентов с остеоартритом ТБС [6].

В соответствии с Федеральными клиническими рекомендациями по ревматологии с дополнениями от 2016 г. по диагностике и лечению анкилозирующего спондилита (Болезнь Бехтерева) [7] наличие у пациента с достоверным диагнозом АС коксита является показанием для назначения ГИБП, даже без учета активности болезни. Однако следует отметить, что этот пункт рекомендаций основан на мнении экспертов, а не на исследованиях, четко доказывающих данное положение.

С учетом сказанного возникает два крайне важных вопроса, на которые пока нет однозначных ответов. Во-первых, почему далеко не у всех пациентов с АС, имеющих коксит, развивается столь тяжелая стадия поражения ТБС, требующая эндопротезирования? Во-вторых, влияет ли терапия, как стандартная, так с использованием ГИБП, на прогрессирование поражения ТБС? К сожалению, первый вопрос не освещен в доступной литературе, а второй обсуждается лишь в единичных публикациях.

В настоящее время динамика прогрессирования структурных изменений позвоночника при АС в «естественных» условиях и на фоне терапии ГИБП с использованием ингибиторов фактора некроза опухоли α (иФНОα) и ингибиторов интерлейкина 17 активно изучается. Вместе с тем систематические исследования высокой доказательной силы (рандомизированные исследования, метанализы), посвященные прогрессированию структурных изменений ТБС на фоне применения ГИБП, отсутствуют [8].

Впервые эта проблема была затронута в 2011 г. D. Wang и соавт. [9]. Они наблюдали 56 пациентов с АС и кокситом (индекс BASRI-hip ≥1), которые в связи с неэффективностью нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) и базисных противовоспалительных препаратов (БПВП) на протяжении до 6 мес получали этанерцепт (ЭТЦ) в комбинации с метотрексатом (МТ). Исходно средний возраст пациентов составлял 23,0 года, а средняя продолжительность поражения ТБС – 3,2 года. У 54% пациентов коксит был двусторонним. Исходно I стадия по BASRI-hip определялась в 12,8% из 86 суставов, II – в 41,9%, III – в 38,4% и IV – в 7,0%. Ответ на терапию оценивался после 12 нед лечения по индексам Харриса, BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) и BASFI, динамике СОЭ и уровня СРБ. По сравнению с исходным состоянием на фоне лечения отмечалось статистически значимое клиническое улучшение. По мнению авторов, назначение иФНОα пациентам с АС и кокситом, рефрактерным к традиционной терапии, оправдано, поскольку под влиянием ГИБП значительно уменьшается выраженность симптомов заболевания и улучшается функциональное состояние пациентов [9]. В то же время, хотя существенной динамики структурных изменений ТБС в процессе исследования не наблюдалось, авторы предположили, что при подавлении активности заболевания прогрессирование этих изменений будет остановлено или отсрочено.

Одновременно F. Lian и соавт. [10] опубликовали сходное по дизайну исследование, включавшее 92 пациентов с АС и кокситом, у которых наблюдалась неэффективность терапии МТ и сульфасалазином (СФ) как минимум на протяжении 6 мес. Больным также был назначен ЭТЦ в комбинации с МТ. Отличием данного исследования являлись увеличение срока наблюдения до 12 мес и мониторинг изменений ТБС каждые 6 мес по данным рентгенографии и магнитно-резонансной томографии (МРТ). Средний возраст пациентов, как и в описанной выше работе, составлял 23 года, а средняя продолжительность заболевания – 39 мес. После 12 мес лечения выявлено статистически значимое клиническое улучшение по индексам Харриса, BASDAI и BASFI, а также по показателям СОЭ и СРБ. BASRI-hip оставался стабильным на протяжении всего наблюдения у большинства больных, хотя в 3 случаях отмечалось незначительное прогрессирование структурных изменений. При МРТ внутрисуставной выпот исходно был зафиксирован в 93, а через 12 мес – в 13 суставах. Было сделано заключение, что назначение иФНОα улучшало состояние пациентов с АС и кокситом. Однако авторы отметили, что АС присуща медленная скорость рентгенологического прогрессирования и гипотеза о возможности его замедления может быть подтверждена при более длительном наблюдении.

В 2013 г. M. Konsta и соавт. [11] опубликовали данные методологически более продуманного, но включавшего небольшое число пациентов ретроспективного исследования. В нем участвовали 23 пациента с АС и кокситом, которые получали инфликсимаб (ИНФ) в среднем на протяжении 6 лет (от 2 до 10 лет) после неэффективности стандартной терапии. Изучались рентгенологические проявления коксита. Возраст пациентов составлял в среднем 44,5 года, а продолжительность заболевания – 16 лет. В начале исследования уровень BASRI-hip достигал в среднем 2,5, ширина суставной щели по данным рентгенографии ТБС – 3,6±0,7 мм. В конце наблюдения на фоне терапии ИНФ значительно снизилась активность заболевания, отрицательная динамика индекса BASRI-hip и ширины суставной щели отсутствовала. По мнению авторов, терапия ИНФ, по-видимому, останавливает рентгенологическое прогрессирование коксита при АС.

В 2017 г. R. Song и соавт. [12] описали 6 пациентов с АС и поражением ТБС. Им были назначены иФНОα, включая ИНФ, адалимумаб (АДА), ЭТЦ, в связи с высокой активностью заболевания, сохранявшейся несмотря на лечение НПВП и БПВП. До и после терапии иФНОα определяли BASDAI и BASRI-hip, а также ширину суставной щели ТБС по данным рентгенографии (с использованием методики, описанной M. Konsta и соавт. [11]). Возраст пациентов на момент начала терапии ГИБП составлял в среднем 32,0 года, а длительность заболевания – 11,2 года. Терапия иФНОα продолжалась 2,0±1,3 года и сопровождалась снижением BASDAI в среднем с 6,1 до 2,6, BASRI-hip с 3 до 2, а также увеличением ширины суставной щели в среднем с 0,88±0,79 до 2,24±0,42 мм ($p=0,03$). У 1 пациента увеличение ширины суставной щели было подтверждено при компьютерной томографии. Результаты исследования показали, что иФНОα эффективны в лечении коксита при АС и позволяют остановить его прогрессирование.

Сходные данные представили авторы из Туниса [13]. Они описали 4 больных АС с двусторонним поражением ТБС в возрасте 27–37 лет, которым был назначен ЭТЦ (n=3) или ИНФ (n=1). Исходно BASDAI составлял в среднем 4,4, BASFI – 6,6, ISH (Index of Severity for Osteoarthritis for the Hip – индекс выраженности остеоартрита ТБС) – 15,6. Среднее время лечения ГИБП достигало 5,5 года. В итоге BASDAI снизился в среднем до 1,5, BASFI – до 1,6, ISH – до 2,5, а BASRI-hip не изменился – 2,4. Медиана ширины суставной щели составила 2,9 [2,3; 3,6] мм, т. е. со временем отмечалось ее некоторое расширение, а также уменьшение числа субхондральных кист. Сделан вывод, что иФНОα являются эффективным средством лечения коксита при АС.

Однако большим недостатком последних двух публикаций, в которых указывалось на увеличение суставной щели ТБС под влиянием терапии иФНОα, были малая выборка пациентов и неопределенная численность групп, из которых она формировалась. Ведь если группы были малочисленными, то существенная часть пациентов указала на уменьшение рентгенологических признаков коксита, а это очень хороший результат.

В голландском когортном исследовании F. Wink и соавт. [14] участвовали 111 пациентов с АС, 23% из них имели поражение ТБС. Все они получали иФНОα. После 6 мес терапии была отмечена положительная динамика как клинических, так и инструментальных показателей: доля пациентов с болезненностью ТБС снизилась с 25 до 12% ($p<0,05$), а доля пациентов с одним или двумя признаками воспаления по данным УЗИ – с 21 до 7% ($p<0,05$). Сопоставив собственные данные об уменьшении выраженности локального воспаления под действием иФНОα с данными M. Konsta и соавт. [11], авторы заключили, что эта терапия влияет на прогрессирование структурных изменений ТБС.

В том же году было опубликовано исследование китайских ученых, включавшее 136 больных АС, среди которых 45% имели рентгенологические и 78% – МРТ-признаки поражения ТБС [15]. Было показано, что за 2 года терапии АДА или его аналогом поражение суставов практически не прогрессировало. Ширина суставной щели по данным рентгенографии за время наблюдения практически не изменилась: исходно и через 2 года она составляла в среднем 3,02±0,84 и 3,03±0,83 мм соответственно. Частота признаков хронического поражения ТБС также существенно не увеличилась. В то же время значительно уменьшилось число очагов острого воспаления ($p<0,05$), выявляемых при МРТ. Было отмечено, что, хотя терапия ГИБП и может вызывать ремиссию коксита, неясно, как это повлияет на его прогрессирование. Для ответа на этот вопрос требуются более длительные исследования.

В дальнейшем эти же авторы в рандомизированном клиническом исследовании III фазы сравнили биоаналог АДА HS016 и оригинальный АДА у 19 пациентов с АС и кокситом [16]. Оценивалась динамика МРТ-картины по шкале HIMRISS (Hip Magnetic Resonance Imaging Inflammation Scoring System – система счета воспаления в ТБС по данным МРТ), а также структурных нарушений, выявленных при МРТ, в 34 суставах после 24 нед терапии. В ходе наблюдения как в группе биоаналога, так и в группе оригинального АДА отмечалось статистически значимое снижение счета по шкале HIMRISS ($p<0,05$) при отсутствии значимого уменьшения структурных нарушений ($p>0,05$).

В 2021 г. появилась публикация F.A.C. Rocha и соавт. [17], которые изучали прогрессирование структурных изменений ТБС у 4 пациентов с АС и кокситом, получавших ГИБП в связи с неэффективностью стандартного лечения. У 3 мужчин, леченных ИНФ, АДА и ЭТЦ на протяжении 10–15 лет, прогрессирования не выявлено. У 1 пациентки, использовавшей ИНФ в общей сложности 10 лет, отмечалось прогрессирование коксита и потребовалось эндопротезирование сустава. Авторы отмечают, что терапия иФНОα при коксите у пациентов с АС в целом предотвращает прогрессирование изменений ТБС.

В нашей работе, опубликованной в 2022 г., проанализированы результаты разных схем терапии у пациентов с аксиальным СпА (аксСпА), имеющих клинические и/или инструментальные признаки коксита [18]. Пациенты были распределены в три группы в зависимости от метода лечения: в 1-й группе назначали НПВП; во 2-й группе – НПВП + БПВП; в 3-й группе – НПВП + ГИБП (иФНОα, чаще применялся голимумаб – ГЛМ и реже – ИНФ и АДА). При отсутствии эффекта терапии или наличии показаний пациентов из трех групп включали в 4-ю группу (НПВП и/или БПВП в сочетании с ГИБП). Все пациенты получали лечение и наблюдались в течение 2 лет. Кроме СОЭ, уровня СРБ, индексов BASDAI, BASFI и ASDAS-СРБ (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score по уровню СРБ), у пациентов оценивался показатель суммарной рентгенологической стадии коксита (ссрК), который рассчитывался исходно и каждые 12 мес наблюдения. Для вычисления скорости прогрессирования рентгенологических изменений ТБС за год применялась формула:

$$\text{Ск-прК} = (\text{ссрК}_2 - \text{ссрК}_1)/\text{период наблюдения (годы)},$$

где: Ск-прК – скорость прогрессирования рентгенологических проявлений коксита; ссрК$_1$ – исходное значение, а ссрК$_2$ – конечное значение ссрК.

В 1-ю группу исходно было включено 29 пациентов, к концу 2-го года наблюдения 25 из них продолжали принимать НПВП, а 4 пациентам был назначен ГИБП. На фоне лечения отмечено статистически значимое уменьшение числа пациентов с МРТ-признаками коксита и незначимое уменьшение числа пациентов с высокой воспалительной активностью заболевания ($p>0,05$).

Во 2-ю группу вошел 21 пациент. Через 2 года после начала наблюдения 13 из них были дополнительно назначены иФНОα, и они были переведены в 4-ю группу. Во 2-й группе выявлено статистически значимое снижение СОЭ и уровня СРБ ($p<0,05$), однако другие параметры существенно не менялись. Также зарегистрировано уменьшение числа пациентов с высокой активностью болезни (BASDAI >4).

В 3-й группе было 27 участников. Наблюдалось значимое снижение BASDAI, BASFI, ASDAS-СРБ, СОЭ и уровня СРБ ($p<0,05$), а также числа пациентов с признаками активного коксита по данным МРТ ($p<0,05$). При этом число пациентов

Таблица 1. Общая клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование GO-COX
Table 1. Clinical characteristics of the patients enrolled in the GO-COX study

Показатель	Все включенные в исследование пациенты (n=39)	Популяция оценки клинического эффекта (n=30)
Пол, n (%):		
мужчины	26 (66,7)	20 (66,7)
женщины	13 (33,3)	10 (33,3)
Возраст, годы, M±σ (min–max)	35,21±11,00 (18–64)	33,23±9,37 (20–64)
Масса тела, кг, M±σ (min–max)	73,99±15,56 (52–109)	72,66±14,90 (52–105)
Пациенты, работающие полный рабочий день, n (%)	21 (53,8)	17 (56,7)
Пациенты с инвалидностью, n (%)	4 (10,3)	2 (6,7)
Время с момента установления диагноза АС, мес, Me [25-й; 75-й перцентили] (min–max)	22 [6; 49] (1–220)	24 [8; 49] (1–192)
Пациенты с рентгенологическими проявлениями коксита, n (%)	39 (100)	30 (100)
Продолжительность симптомов коксита, мес, Me [25-й; 75-й перцентили] (min–max)	24 [6; 36] (1–170)	24 [7; 36] (1–170)
Стадия СИ, M±σ (min–max):		
правый КПС	2,51±0,82 (0–4)	2,40±0,86 (0–4)
левый КПС	2,46±0,72 (1–4)	2,37±0,76 (1–4)
HLA-B27, n (%):		
есть	35 (89,7)	26 (86,7)
нет	2 (5,1)	2 (6,7)
нет данных	2 (5,1)	2 (6,7)
Энтезит, n (%)	24 (61,5)	18 (60,0)
Увеит, n (%)	7 (17,9)	6 (20,0)
Псориаз, n (%)	4 (10,3)	4 (13,3)

Примечание. СИ – сакроилиит.

с рентгенологическими признаками коксита существенно не увеличилось ($p>0,05$).

В 4-ю группу было отобрано 17 пациентов, у которых к лечению был добавлен ГИБП. Под влиянием терапии отмечалось значимое снижение BASDAI, BASFI, ASDAS-СРБ, СОЭ, уровня СРБ ($p<0,05$), а также числа пациентов с активным кокситом по данным МРТ ($p<0,05$).

Анализ рентгенологического прогрессирования показал, что в 1-й группе после 2 лет наблюдения медиана ссрК увеличилась на 3 балла, во 2-й группе – на 3,5 балла, а в 3-й группе – на 2 балла. Значимое повышение ссрК зарегистрировано и в 4-й группе – с 2 до 4 баллов ($p<0,05$). В 1-й группе медиана Ск-прК в 1-й год наблюдения составила 0,72, а во 2-й год – 0,44 балла ($p>0,05$), во 2-й группе – 0,35 и 0,69 балла ($p>0,05$), в 3-й группе – 1,19 и 0,54 балла ($p<0,05$), а в 4-й группе – 1,2 и 0,8 балла ($p<0,05$) соответственно.

В нашей работе впервые было установлено, что иФНОα значимо уменьшают скорость рентгенологического прогрессирования коксита у больных аксСпА по сравнению со стандартной терапией (НПВП, СФ, МТ).

В 2023 г. были опубликованы финальные результаты исследования GO-COX – российского многоцентрового проспективного исследования клинических и рентгенологических проявлений коксита у пациентов с АС на фоне терапии иФНОα [19]. Эта работа представляла собой неинтервенционное проспективное наблюдательное когортное исследование, проведенное в пяти клинических центрах России в 2016–2020 гг. в условиях реальной клинической практики. После скрининга лечащий врач назначал пациентам лечение и диагностические процедуры. Проспективное наблюдение проводилось в течение 24 мес, данные пациентов оценивали до начала лечения ГЛМ и далее каждые 6 мес (±6 нед).

В исследование включали пациентов с АС в возрасте 18 лет и старше, соответствовавших модифицированным Нью-йоркским критериям, которым впервые был назначен ГЛМ. Обязательными условиями включения были наличие клинически выраженного коксита, $0 \leq$BASRI-hip≤ 2, отсутствие терапии ГИБП до начала лечения ГЛМ и отсутствие противопоказаний к проведению МРТ.

Размер выборки рассчитывали на основании данных раннее проведенного рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования III фазы GO-RAISE [20, 21]. Было сделано предположение, что показатель досрочного выхода пациентов из исследования за 2 года составит около 30% (21% – на основании данных исследования GO-RAISE и 37% – на основании данных исследования в реальной клинической практике [22]). Поэтому было решено включить 39 пациентов и ожидалось, что не менее 27 из них завершат исследование.

В начале наблюдения, а также после 6 и 12 мес лечения ГЛМ по данным МРТ в режимах STIR и T1, а также УЗИ ТБС оценивали наличие или отсутствие следующих признаков коксита: субхондрального отека костного мозга, суставного выпота, энтезита в местах прикрепления связок и сухожилий к кости в структурах, прилегающих к ТБС, жировой дистрофии. Также при УЗИ измеряли расстояние между шейкой бедренной кости и суставной капсулой. Анализировались структурные изменения ТБС с помощью индекса BASRI-hip.

Первичной конечной точкой была динамика BASFI через 12 мес по сравнению с исходным значением; вторичными конечными точками – изменения BASFI через 24 мес, а также BASMI, ASDAS-CRP, BASDAI и BASRI-hip (для правого и левого ТБС) через 12 и 24 мес по сравнению с исходной оценкой. Учитывались также изменения параметров МРТ и УЗИ через 6 и 12 мес по сравнению с исходными показателями.

В 2019 г. были опубликованы предварительные результаты этого исследования [23]. На тот момент в промежуточный анализ вошли данные 22 пациентов, которые наблюдались на протяжении 12 мес лечения ГЛМ.

На этапе финального анализа в исследование в общей сложности было включено 39 пациентов. Они составили группу «все включенные в исследование пациенты». Из них 30 пациентов завершили исследование без существенных отклонений от протокола и составили «популяцию оценки клинического эффекта», а 9 досрочно выбыли из исследования. Исходные демографические и клинические характеристики пациентов с АС представлены в табл. 1 [19].

Таблица 2. Динамика суммарных индексов в исследовании GO-COX, Me [25-й; 75-й перцентили]
Table 2. Dynamics of the total indices in GO-COX study, Me [25th; 75th percentile]

Показатель	Исходно (n=30)	Через 12 мес (n=30)	Через 24 мес (n=30)
BASFI p	3,9 [1,7; 5,6]	1,0 [0,0; 2,7] 0,0001	1,1 [0,0; 2,7] <0,0001
BASMI p	3,0 [1,0; 4,0]	1,0 [0,0; 2,0] <0,0001	0,5 [0,0; 2,0] <0,0001
ASDAS-СРБ p	3,5 [2,7; 4,3]	1,3 [1,0; 1,9] <0,0001	1,1 [0,9; 1,7] <0,0001
BASDAI p	4,6 [3,4; 6,1]	1,0 [0,6; 2,9] <0,0001	1,1 [0,2; 3,0] <0,0001

Таблица 3. Динамика индекса BASRI-hip в исследовании GO-COX
Table 3. Dynamics of the BASRI hip index in the GO-COX study

Показатель	Исходно	Через 12 мес	Через 24 мес
Правый ТБС:			
n/nmiss	30/0	25/5	25/5
Me [25-й, 75-й перцентили]	1,0 [1,0; 2,0]	1,0 [1,0; 2,0]	1,0 [1,0; 2,0]
p		0,2344	0,1368
Левый ТБС:			
n/nmiss	30/0	25/5	25/5
Me [25-й, 75-й перцентили]	1,0 [1,0; 2,0]	1,0 [1,0; 2,0]	2,0 [1,0; 2,0]
p		0,0352	0,0735

Примечание. n/nmiss – количество наблюдений/количество пропущенных значений.

Наиболее часто используемыми в качестве сопутствующей терапии препаратами были НПВП (диклофенак, индометацин, мелоксикам, нимесулид и эторикоксиб) и БПВП (МТ, СФ), которые получали 28 (71,8%) пациентов. Глюкокортикоиды (метилпреднизолон, преднизолон) применяли 2 (5,1%) больных.

По данным промежуточного анализа, на фоне терапии иФНОα наблюдалась существенная положительная динамика индексов активности: уменьшение BASDAI в среднем на 3,28±1,62, ASDAS-СРБ на 2,20±0,95, BASFI на 2,52±2,09, BASMI на 1,41±1,50 ($p<0,0001$) [23].

Как показал финальный анализ, у пациентов, включенных в группу для оценки клинического эффекта, на фоне лечения ГЛМ индекс BASFI значимо уменьшился, исходно его медиана составляла 3,9, через 12 мес – 1,0 ($p=0,0001$) и через 24 мес – 1,1 ($p<0,0001$) [19]. Другие индексы также статистически значимо снижались относительно исходного уровня после 12 и 24 мес лечения (табл. 2).

По данным промежуточного анализа, на протяжении года наблюдения BASRI-hip существенно не менялся. У 22 пациентов исходно он составлял в левом ТБС в среднем 1,32±0,79, в правом – 1,36±0,84, а после 12 мес лечения ГЛМ медиана изменения равнялась 0, среднее изменение – 0,28 (0,46) и 0,11 (0,68) в левых и правых ТБС соответственно [23].

Результаты финального анализа [19] в целом подтвердили предварительные данные. На фоне терапии ГЛМ индекс BASRI-hip через 24 мес не претерпел существенных изменений, хотя после 12 мес он значимо возрастал для левого ТБС ($p<0,05$; табл. 3).

Промежуточный анализ показал очевидную тенденцию к уменьшению доли пациентов с признаками воспаления в ТБС [23]. Наиболее выраженной была динамика субхондрального отека (по данным МРТ) и внутрисуставного выпота (по данным УЗИ и МРТ): исходно более 40% пациентов имели синовит ТБС, в то время как через 6 мес таких больных было 24%, а еще через 6 мес – 11%, т. е. их число уменьшилось практически в 2–4 раза.

Финальный анализ продемонстрировал значительное увеличение доли пациентов без воспалительных изменений, но с жировой дегенерацией (по данным МРТ) после 6 и 12 мес лечения ГЛМ. Наблюдалось статистически значимое уменьшение числа пациентов с суставным выпотом в правом ТБС после 6 и 12 мес лечения ($p=0,005$ для обоих сравнений) и в левом ТБС после 6 мес лечения ($p=0,015$). Доля пациентов с энтезитом снизилась после 6 и 12 мес лечения по сравнению с исходным значением для правого ТБС и осталась примерно такой же для левого ТБС (табл. 4).

УЗИ выявило статистически значимое увеличение доли пациентов без воспалительных изменений по сравнению с исходными значениями после 6 и 12 мес лечения ГЛМ для правого ТБС и после 6 мес для левого ТБС ($p=0,026$ и $p=0,045$, $p=0,026$ соответственно). Доля пациентов с суставным выпотом уменьшилась в обоих временных точках, хотя статистическая значимость различий была достигнута только для правого ТБС через 12 мес ($p=0,015$). Также было отмечено, что доля пациентов с энтезитом в области ТБС после 6 и 12 мес лечения существенно не изменилась (табл. 5).

Таблица 4. Динамика МРТ-признаков поражения ТБС в исследовании GO-COX (парный анализ), %
Table 4. Dynamics of MRI signs of hip joint involvement in the GO-COX study (paired analysis), %

Показатель	Исходно (n=27)	Через 6 мес (n=27)	Исходно (n=23)	Через 12 мес (n=23)
Правый ТБС:				
отсутствие воспалительных изменений	33,3	48,1	39,1	56,5
субхондральный отек костного мозга	37,0	11,1	34,8	8,7
суставной выпот	74,1	**25,9***	73,9	**17,4***
энтезит	33,3	11,1	34,8	21,7
жировая дегенерация	37,0	55,6	34,8	52,2
Левый ТБС:				
отсутствие воспалительных изменений	29,6	51,9	30,4	52,5
субхондральный отек костного мозга	18,5	3,7	8,7	4,3
суставной выпот	63,0	**22,2#**	60,9	21,7
энтезит	22,2	18,5	17,4	21,7
жировая дегенерация	33,3	55,6	30,4	52,2

*p=0,005; #p=0,015.

Таблица 5. Изменение частоты воспалительных изменений ТБС по данным УЗИ (парный анализ), %
Table 5. Changes in the frequency of inflammatory changes in the hip joint according to ultrasonography (paired analysis), %

Показатель	Исходно (n=28)	Через 6 мес (n=28)	Исходно (n=27)	Через 12 мес (n=27)
Правый ТБС:				
отсутствие воспалительных изменений	14,3	50,0*	18,5	51,9#
суставной выпот	46,4	25,0	51,9	11,1&
энтезит	25,0	14,4	18,5	14,8
Левый ТБС:				
отсутствие воспалительных изменений	14,3	50,0*	18,5	55,6&
суставной выпот	42,9	28,6	48,1	25,9
энтезит	17,9	17,9	11,1	18,5

*p=0,026; #p=0,045; &p=0,015.

Кроме того, по данным УЗИ, для правого ТБС через 6 и 12 мес наблюдалось значимое уменьшение шеечно-капсулярного расстояния (ШКР), его медиана уменьшилась на 0,7 и 1,0 мм (p=0,001 и p=0,041 соответственно). В левом ТБС ШКР существенно не менялось: медиана изменений составила 0,0 и 1,0 мм (p=0,8 и p=1,0 соответственно).

На основании результатов проспективного исследования GO-COX был сделан вывод об эффективности иФНОα в отношении клинических и рентгенологических проявлений коксита. Особого внимания заслуживает мониторинг динамики структурных нарушений в течение 2 лет. Явного их прогрессирования на фоне лечения не наблюдалось.

Коксит служит прогностическим признаком неблагоприятного течения СпА, поэтому в соответствии с клиническими рекомендациями он является показанием для назначения ГИБП, независимо от общей воспалительной активности АС.

Анализ публикаций, посвященных применению ГИБП при воспалительном поражении ТБС у больных АС, продемонстрировал неоднозначность полученных результатов, что может быть связано с рядом причин, в том числе с большим разбросом продолжительности лечения и наблюдения за пациентами (от 12 нед до 10–15 лет), разнородностью выборок, которые включали от 4 до 136 случаев, и разнообразием дизайна исследований – ретроспективные и проспективные наблюдения, когортные исследования и серии клинических случаев [9–19, 23]. Однако во всех работах, независимо от их дизайна, была показана эффективность терапии иФНОα, что подтверждено динамикой общепринятых клинических индексов (BASFI, BASDAI, BASMI, ASDAS) [9–19, 23], а в шести публикациях – лабораторными показателями воспаления [9–11, 18, 19, 23, 24].

В двух исследованиях изучался регресс на фоне терапии ГИБП УЗИ-признаков коксита (внутрисуставной выпот, энтезит, гиперваскуляризация) [14, 19, 23], а в четырех – воспалительных проявлений по данным МРТ ТБС [10, 15, 16, 19, 23].

В подавляющем большинстве публикаций оценивалось влияние ГИБП на прогрессирование рентгенологических изменений ТБС по индексу BASRI-hip и ширине суставной щели при наблюдении от 24 нед до 10–15 лет. В целом на фоне терапии иФНОα существенного прогрессирования не отмечено [10–13, 16–19, 23], однако относительно небольшая длительность наблюдения в ряде работ не позволяет делать однозначных выводов.

Обращает на себя внимание отечественное исследование GO-COX, специально направленное на изучение клинических и рентгенологических признаков коксита у пациентов с АС, которые получали иФНОα ГЛМ в условиях реальной клинической практики в Российской Федерации. В ходе 24 мес наблюдения у пациентов выявлены положительная динамика BASFI, BASMI, BASDAI, ASDAS-СРБ, уменьшение проявлений коксита по данным УЗИ и воспалительных признаков по данным МРТ. Наблюдение пациентов в исследовании GO-COX в течение 2 лет имело важное значение, так как данный срок позволил в долговременной перспективе продемонстрировать отсутствие явного рентгенологического прогрессирования коксита на фоне лечения иФНОα.

Таким образом, результаты применения ГИБП у пациентов с АС и кокситом указывают на эффективность иФНОα в отношении клинических признаков воспаления ТБС, а также проявлений коксита по данным УЗИ и МРТ. При этом отмечается отсутствие явного прогрессирования структурных изменений ТБС на фоне лечения иФНОα [19, 23].

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Cruyssen BV, Vastesaeger N, Collantes-Estevez E. Hip disease in ankylosing spondylitis. *Curr Opin Rheumatol*. 2013 Jul;25(4):448-54. doi: 10.1097/BOR.0b013e3283620e04.
2. Волнухин ЕВ, Галушко ЕА, Бочкова АГ и др. Клиническое многообразие анкилозирующего спондилита в реальной практике врача-ревматолога в России (часть 1). Научно-практическая ревматология. 2012; 50(2):44-49.
[Volnukhin EV, Galushko EA, Bochkova AG, et al. Clinical diversity of ankylosing spondylitis in the real practice of a rheumatologist in Russia (Part 1). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2012;50(2):44-49. (In Russ.)].
3. Подряднова МВ, Балабанова РМ, Урумова ММ, Эрдес ШФ. Коксит при анкилозирующем спондилите: сопоставление клинических проявлений с данными ультразвукового исследования. Научно-практическая ревматология. 2014;52(4):417-422.
[Podryadnova MV, Balabanova RM, Urumova MM, Erdes ShF. Coxitis in ankylosing spondylitis: comparison of clinical manifestations with ultrasound study data. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2014;52(4): 417-422. (In Russ.)].
4. Cruyssen BV, Munoz-Gomariz E, Font P, et al; ASPECT-REGISPONSER-RESPONDIA working group. Hip involvement in ankylosing spondylitis: epidemiology and risk factors associated with hip replacement surgery. *Rheumatology (Oxford)*. 2010 Jan;49(1):73-81. doi: 10.1093/rheumatology/kep174. Epub 2009 Jul 14.
5. Jang JH, Ward MM, Rucker AN, et al. Ankylosing Spondylitis: Patterns of Radiographic Involvement – A Re-examination of Accepted Principles in a Cohort of 769 Patients. *Radiology*. 2011 Jan;258(1):192-8. doi: 10.1148/radiol.10100426. Epub 2010 Oct 22.
6. Nystad TW, Furnes O, Havelin LI, et al. Hip replacement surgery in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2014 Jun;73(6):1194-7. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203963. Epub 2013 Nov 27.
7. Федеральные клинические рекомендации по ревматологии с дополнениями от 2016 года по диагностике и лечению анкилозирующего спондилита (Болезнь Бехтерева) [Federal Clinical Guidelines on Rheumatology with additions from 2016 on the diagnosis and treatment of ankylosing spondylitis (Bechterev's disease)] https://rheumatolog.ru/experts/klinicheskie-rekomendacii
8. Rocha FA, Deodhar A. Coxitis in axial spondyloarthritis: the unmeasured, yet functionally most important, radiographic progression. *Chin Med J (Engl)*. 2021 Sep 28; 134(21):2550-2552. doi: 10.1097/CM9.0000000000001743.
9. Wang D, Ma L, Wu D. Efficacy of etanercept in ankylosing spondylitis hip lesions. *Joint Bone Spine*. 2011 Oct;78(5):531-2. doi: 10.1016/j.jbspin.2011.03.023. Epub 2011 May 12.
10. Lian F, Yang X, Liang L, et al. Treatment efficacy of etanercept and MTX combination therapy for ankylosing spondylitis hip joint lesion in Chinese population. *Rheumatol Int*. 2012 Jun;32(6):1663-7. doi: 10.1007/s00296-011-1844-8. Epub 2011 Mar 9.
11. Konsta M, Sfikakis PP, Bournia VK, et al. Absence of radiographic progression of hip arthritis during infliximab treatment for ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol*. 2013 Aug; 32(8):1229-32. doi: 10.1007/s10067-013-2263-x. Epub 2013 Apr 21.
12. Song R, Chung SW, Lee SH. Radiographic Evidence of Hip Joint Recovery in Patients with Ankylosing Spondylitis after Treatment with Anti-tumor Necrosis Factor Agents: A Case Series. *J Rheumatol*. 2017 Nov;44(11):1759-1760. doi: 10.3899/jrheum.161401.
13. Maatallah K, Mahmoud I, Belghali S, et al. Reparative radiological changes of hip joint after TNF inhibitors in ankylosing spondylitis. *Caspian J Intern Med*. 2018 Summer; 9(3):303-305. doi: 10.22088/cjim.9.3.303.
14. Wink F, Arends S, Maas F, et al. High prevalence of hip involvement and decrease in inflammatory ultrasound lesions during tumour necrosis factor-α blocking therapy in ankylosing spondylitis. *Rheumatology (Oxford)*. 2019 Jun 1;58(6):1040-1046. doi: 10.1093/rheumatology/key382.
15. Huang ZX, Deng WM, Guo X, et al. Clinical and MRI response to dose reduction of an etanercept-biosimilar for hip arthritis in patients with ankylosing spondylitis: an observational, retrospective cohort study. *Clin Rheumatol*. 2019 Jun;38(6):1595-1604. doi: 10.1007/s10067-019-04466-9. Epub 2019 Feb 12.
16. Huang ZX, Deng WM, Zheng SL, et al. Magnetic resonance imaging in ankylosing spondylitis: reduction of active sacroiliitis and hip arthritis during treatment with an adalimumab biosimilar. *Clin Rheumatol*. 2021 May; 40(5):2099-2101. doi: 10.1007/s10067-021-05628-4. Epub 2021 Feb 8.
17. Castro Rocha FA, Dinelly Pinto ACM, Rodrigues Lopes J, Deodhar A. Tumor necrosis factor inhibitors prevent structural damage in hips in ankylosing spondylitis – time to reconsider treatment guidelines? A case series and review of literature. *Clin Rheumatol*. 2021 May;40(5):1881-1887. doi: 10.1007/s10067-020-05519-0. Epub 2020 Nov 23.
18. Агафонова ЕМ, Эрдес Ш. Двухлетние исходы и влияние терапии на прогрессирование коксита у больных аксиальным спондилоартритом. Научно-практическая ревматология. 2022;60(5):587-593.
[Agafonova EM, Erdes Sh. Results of two-year follow-up of patients with coxitis and axial spondyloarthritis. The effect of therapy on the progression of coxitis. Part II. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2022;60(5):587-593. (In Russ.)].
19. Erdes S, Agafonova EM, Timokhina DG, et al. Improvement of Clinical and Radiological Manifestations of Coxitis in Patients with Ankylosing Spondylitis Treated with TNF alpha Inhibitor Golimumab: Results of a 24-Month Prospective Observation (GO-COX Study). *Int J Rheum Dis*. 2023 Jul;26(7):1321-1329. doi: 10.1111/1756-185X.14742. Epub 2023 May 23.
20. Inman RD, Davis JC, van der Heijde D, et al. Efficacy and Safety of Golimumab in Patients With Ankylosing Spondylitis. *Arthritis Rheum*. 2008 Nov;58(11):3402-12. doi: 10.1002/art.23969.
21. Braun J, Deodhar A, Inman RD, et al. Golimumab administered subcutaneously every 4 weeks in ankylosing spondylitis: 104-week results of the GO-RAISE study. *Ann Rheum Dis*. 2012 May;71(5):661-7. doi: 10.1136/ard.2011.154799. Epub 2011 Oct 19.
22. Manara M, Favalli EG, Sinigaglia L, et al. Two-year retention rate of golimumab in rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis and ankylosing spondylitis: data from the LORHEN registry. *Clin Exp Rheumatol*. 2017 Sep-Oct; 35(5):804-809. Epub 2017 Jul 27.
23. Эрдес Ш, Дубинина ТВ, Агафонова ЕМ. и др. Динамика клинических и инструментальных проявлений коксита у пациентов с анкилозирующим спондилитом на фоне терапии голимумабом – исследование GO-COX. Предварительные результаты. Научно-практическая ревматология. 2019;57(3):307-311.
[Erdes S, Dubinina TV, Agafonova EM, et al. Time course of changes in the clinical and instrumental manifestations of coxitis in patients with ankylosing spondylitis during golimumab therapy: a GO-COX study. Preliminary results. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya*. 2019;57(3):307-311. (In Russ.)].
24. Kim YC, Moon SW. Etanercept Treatment in Ankylosing Spondylitis Hip Lesions. *Hip Pelvis*. 2013;25(2):135-140.

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
01.12.2023/10.01.2024/13.01.2024

Заявление о конфликте интересов / Conflict of Interest Statement

Работа выполнена в рамках теоретического обоснования фундаментальной научно-исследовательской работы №1021051503111-9 РК 122040400031-5.

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 theoretical justification of the basic research work №1021051503111-9 RK 122040400031-5.

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.

Эрдес Ш.Ф. https://orcid.org/0000-0003-3195-5187
Ачикян В.Ф. https://orcid.org/0000-0002-8644-6120
Агафонова Е.М. https://orcid.org/0000-0002-2246-686X

Диета при подагре и гиперурикемии: несколько важных вопросов

Желябина О.В., Елисеев М.С., Кузьмина Я.И.
ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им В.А. Насоновой», Москва
Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А

Диете традиционно отводится ведущая роль как в патогенезе, так и в лечении подагры. И хотя сегодня этот тезис оспаривается, соблюдение определенных правил питания пациентами с подагрой и гиперурикемией (ГУ) является неотъемлемым компонентом терапии. В обзоре рассматриваются современные теоретические основы диетотерапии при подагре и ГУ, в частности механизмы повышения сывороточного уровня мочевой кислоты и риска развития артрита при употреблении некоторых продуктов и, напротив, снижение уровня урикемии и риска возникновения подагры при соблюдении диеты, включении в рацион ряда витаминов и пищевых добавок.

Ключевые слова: *подагра; гиперурикемия; мочевая кислота; диета; биологически активные добавки.*
Контакты: *Максим Сергеевич Елисеев;* ***elicmax@yandex.ru***
Для ссылки: *Желябина ОВ, Елисеев МС, Кузьмина ЯИ. Диета при подагре и гиперурикемии: несколько важных вопросов. Современная ревматология. 2024;18(1):117–121.* ***DOI:*** *10.14412/1996-7012-2024-1-117-121*

Diet for gout and hyperuricaemia: some important questions

Zhelyabina O.V., Eliseev M.S., Kuzmina Y.I.
V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow
34A, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115522, Russia

Diet has traditionally been viewed as playing a leading role in both the pathogenesis and treatment of gout. And although this thesis is controversial today, adherence to certain dietary rules for patients with gout and hyperuricemia (HU) is an integral part of therapy. The review examines the modern theoretical basis of dietary therapy for gout and HU, in particular the mechanisms of increasing serum uric acid levels and the risk of developing arthritis when certain foods are consumed and, conversely, reducing uric acid levels and the risk of gout when a diet containing a range of vitamins and foods in the supplements is followed.

Keywords: *gout; hyperuricemia; uric acid; diet; biologically active supplements.*
Contact: *Maxim Sergeevich Eliseev;* ***elicmax@yandex.ru***
For reference: *Zhelyabina OV, Eliseev MS, Kuzmina YI. Diet for gout and hyperuricaemia: some important questions. Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal. 2024;18(1):117–121.* ***DOI:*** *10.14412/1996-7012-2024-1-117-121*

Подагра всегда считалась «королевской болезнью», поскольку только очень состоятельные люди могли позволить себе употреблять в неограниченных количествах алкоголь и мясо [1]. Значение ожирения и образа жизни в генезе подагры общеизвестно, однако объяснить растущую распространенность подагры исключительно этими факторами невозможно, и все большая роль в происхождении болезни отводится генетике [2]. Тем не менее диета при подагре остается одним из ключевых компонентов терапии.

Диетические рекомендации для пациентов с подагрой обычно сосредоточены на максимальном ограничении употребления определенных пищевых продуктов, при этом мало внимания уделяется общим правилам питания и системному влиянию пищи на организм. Между тем в последние годы предпринимаются попытки проанализировать воздействие компонентов питания не только на уровень мочевой кислоты (МК), но и на процессы ее кристаллизации и развитие кристалл-индуцированного воспаления.

Эффективность лечения подагры зависит в основном от адекватного использования лекарственной терапии для контроля содержания МК и, как следствие, растворения кристаллов моноурата натрия (МУН). В то же время модификация пищевого рациона рекомендуется практически в обязательном порядке, что способствует снижению уровня МК в крови независимо от приема уратснижающих препаратов [3, 4].

Что повышает уровень МК в крови?

Пурины – основные компоненты нуклеотидов, необходимых для построения ДНК и РНК в клетках млекопитающих, а пуриновые нуклеотиды, гуанозин-5'-трифосфат и аденозинтрифосфат (АТФ) – важнейшие источники клеточной энергии и участники передачи сигналов различных сигнальных путей. Будучи прямым источником экзогенных нуклеотидов и МК, пищевые пурины жизненно важны для поддержания баланса пуринового метаболизма в клетках млекопитающих [5]. Экзогенные пурины могут дефосфорилироваться в нуклеозиды в процессе пищеварения, что сопровождается окислительным высвобождением свободных оснований. Аденозинмонофосфат (АМФ) и гуанинмонофосфат являются преобладающими формами пуриновых нуклеозидов, получаемых из пищевых продуктов [6]. Впоследствии они могут быть полностью расщеплены до МК, главным образом в печени и тонком кишечнике.

Чрезмерное употребление продуктов с высоким содержанием пуринов, включая морепродукты и продукты животного происхождения, может спровоцировать накопление пуриновых метаболитов и привести к избыточному образованию МК [7]. Кроме того, их распад могут ускорить некоторые не содержащие пуринов напитки. На утилизацию алкоголя расходуется большое количество АТФ в печени, в результате чего происходит резкое повышение уровня МК [8]. Употребление богатых дрожжами продуктов, таких как хлеб и дрожжевые напитки, способствует колонизации *Saccharomyces cerevisiae* в кишечнике [9], что может повысить секрецию МК.

Длительное использование так называемой западной диеты – современного рациона питания, характеризующегося употреблением в больших количествах расфасованных и подвергнутых кулинарной обработке продуктов, рафинированного зерна, красного мяса и продуктов на основе его переработки, напитков с высоким содержанием сахара, – ведет к сокращению разнообразия кишечной микробиоты, особенно тех микроогранизмов, которые разлагают МК или производят метаболиты, участвующие в ее экскреции [10]. Например, масляная кислота, продуцируемая в достаточном количестве здоровой микробиотой и относящаяся к короткоцепочечным жирным кислотам (ЖК), способствует выведению МК и обладает противовоспалительными свойствами; однако диета, богатая жирами, снижает количество бактерий, которые производят короткоцепочечные ЖК, включая масляную кислоту [11, 12]. Также «западная» диета, или диета с повышенным употреблением мяса (более 3 раз в неделю), поддерживает низкоинтенсивное системное хроническое воспаление, создавая благоприятные условия для развития приступов артрита [13] и выступая их триггером [14].

Диеты, которые вызывают повышение содержания МК, могут индуцировать образование кристаллов МУН, а другие факторы, такие как подкисление жидкости и спровоцированное диетой отложение иных кристаллов, – кристаллизацию уратов. Употребление алкоголя и голодание могут вызвать повышение уровня МК, снижение местного pH и формирование кислой среды в почках, а также явиться фактором риска отложения кристаллов МУН, поскольку увеличение концентрации ионов кальция в кислой среде за счет нарушения его связывания с белками усугубляет снижение растворимости кристаллов [15].

Избыточная масса тела и ожирение были причиной 60% случаев гиперурикемии (ГУ) в исследовании с участием 14 624 взрослых лиц, возможно, из-за нарушения липидного обмена, способствующего ускоренному метаболизму пуринов. Кроме того, гипертрофия и гиперплазия адипоцитов обусловлены повышенным потреблением кислорода, что вызывает гипоксическое повреждение тканей и приводит при ожирении к хроническому системному воспалению [16, 17].

Подслащенные напитки на основе кукурузного сиропа с высоким содержанием фруктозы определяют высокую распространенность ожирения и обменных нарушений, включая ГУ [18]. Помимо гиперпродукции МК, возникающей в процессе метаболизма фруктозы и включающей обязательный процесс АТФ-зависимого фосфорилирования, связанного с трансформаций АТФ до аденозиндифосфата, затем до АМФ и далее до МК, потребление фруктозы изменяет состав микробиоты кишечника и ее метаболитов, что способствует развитию воспаления и нарушению синтеза ЖК [19].

Высокое употребление белка также влияет на гомеостаз МК, поскольку в результате переваривания белка образуются аминокислоты (глютамин, глицин и треонин), индуцирующие синтез пуринов. Когортное исследование, включавшее 193 676 участников, показало, что максимальное употребление немолочного животного белка приводит к снижению в моче уровня цитрата и повышению концентрации МК, закислению мочи и камнеобразованию [20]. Длительное употребление большого количества белка неблагоприятно влияет и на выведение МК из-за повышения внутриклубочкового давления и почечного кровотока [21].

Что может снижать уровень МК?

Ограничение в рационе углеводов, особенно фруктозы (богатых фруктозой фруктов), может привести к временному повышению уровня МК [22]. Однако умеренное и регулярное их употребление в течение длительного времени, напротив, улучшает выведение МК и ассоциируется со снижением риска развития подагры [23].

Употребление растительного белка (соевые бобы и соевые продукты) и молочных продуктов, в отличие от немолочного животного белка, уменьшает риск ГУ и подагры за счет ослабления инсулинорезистентности и улучшения почечного клиренса уратов [24, 25]. Например, детальный анализ рациона профессиональных спортсменов показал, что наличие ГУ ассоциировалось с высоким употреблением животного, но не общего и растительного белка [26].

Более того, молочные продукты с низким содержанием жира помогают снизить заболеваемость подагрой. Обезжиренное молоко, которое содержит большое количество оротовой кислоты, улучшает выведение МК. Добавление в обезжиренное молоко гликомакропептида и молочного жира G600 при подагре уменьшает частоту приступов артрита и интенсивность боли в суставах [27, 28].

Прием некоторых витаминов (прежде всего, витамина С, β-каротина, предшественника витамина А, витамина Е) благоприятно воздействует на окислительный стресс и воспаление и снижает уровень МК [29–32]. Витамин С, как и МК, реабсорбируется в проксимальных канальцах посредством анионообменного транспорта и в высоких дозах может конкурентно подавлять реабсорбцию МК в почечных канальцах. Кроме того, витамин С также уменьшает микрососудистую ишемию клубочков и увеличивает дилатацию афферентных артериол, увеличивая скорость клубочковой фильтрации МК. Наконец, витамин С может уменьшать интенсивность воспалительной реакции, связанной с активацией кристаллами МУН NF-κB/NLRP3, которая приводит к гиперпродукции интерлейкина (ИЛ) 1β [29]. Витамин Е считается мембранным стабилизатором, ингибирующим гемолиз, индуцированный кристаллами МУН [30].

Установлено, что прием даже минимальной дозы (5 мг/сут однократно) предшественника витамина А значимо снижал уровень МК [32]. Интересно, что если содержание МК в крови снижается параллельно увеличению уровня β-каротина, то уровень собственно витамина А (ретинола), напротив, независимо от других факторов, прямо коррелирует с концентрацией МК сыворотки и ассоциирован с увеличением риска ГУ [33]. Предполагается, что механизм, определяющий связь между ретинолом и ГУ, заключается в действии ксантиноксидазы, которая участвует как в синтезе МК, так и в окислении ретинола до его более токсичного метаболита – ретиноевой кислоты [34]. Механизм, позволяющий объяснить обратную связь между уровнями β-каротина и МК в крови, неизвестен, однако профилактическое применение β-каротина у пациентов с ГУ представляется весьма перспективным.

Интенсивность воспаления и выработку МК могут снижать и отдельные метаболиты, производимые кишечной микробиотой при переваривании пищевых волокон. Процесс ферментации клетчатки микробиотой сопровождается высвобождением короткоцепочечных ЖК. После приема пищевых волокон ацетат, короткоцепочечная и наиболее распространенная ЖК, может устранить вызванное кристаллами МУН воспаление путем стимулирования каспазозависимого апоптоза нейтрофилов и синтеза ИЛ10. Бутират – ЖК, вырабатываемая в основном путем микробиологической ферментации неперевариваемых волокон, – снижает активность ксантиноксидазы и накопление липидов в печени и поджелудочной железе, препятствуя гиперпродукции МК. Бутират также уменьшает активацию NF-κB, трансляцию и транскрипцию ИЛ1β, ингибируя деацетилазы гистонов в мононуклеарных клетках [35, 36].

Какую диету назначить?

Рекомендуемые диетические вмешательства должны учитывать необходимость добавления в пищевой рацион клетчатки и молочного белка и исключения повышенного потребления рафинированных насыщенных жиров и углеводов. Типичные схемы питания основаны на принципах DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension – система питания, разработанная для поддержания в норме уровня кровяного давления) и средиземноморской диеты. Обе диеты состоят из фруктов, овощей и молочных продуктов с пониженным содержанием общих и насыщенных жиров. Появляется все больше подтверждений того, что с помощью DASH и средиземноморской диеты можно снизить уровень МК у пациентов с ГУ и заболеваемость подагрой [37, 38].

Пищевые биологические добавки в лечении подагры

Преимущества пищевых добавок оцениваются в небольшом числе исследований, а связанные с ними неблагоприятные явления – лишь в единичных работах. Тем не менее применение пищевых добавок весьма распространено среди пациентов с подагрой и ГУ [39]. Известно, что пищевые добавки могут снижать уровень МК и благотворно влиять на выраженность воспаления и интенсивность боли, при этом важно оценивать их реальную эффективность в клинической практике.

Среди множества средств растительного происхождения, которые могут найти широкое применение у пациентов с подагрой и ГУ, – натуральное средство Соверен®, комплекс природного происхождения, в состав которого входит восемь растительных экстрактов. Основным его компонентом, доказано снижающим уровень МК за счет ее усиленной экскреции с мочой, является болдин, который находится в листьях *Peumus boldus* (болдо пеумус) и обладает противовоспалительными, антиоксидантными и антибактериальными свойствами [40]. Стебель *Equisetum arvense* (хвощ полевой) содержит кремниевую кислоту, которая препятствует кристаллизации МК и оказывает мочегонное действие [41]. *Spergularia rubra* (торичник красный), цветки *Opuntia ficus-indica* (кактус опунции) и *Sideritis angustifolia* (железница узколистная), а также листья *Rozmarinus officinales* (розмарин лекарственный) богаты флавоноидами и кумаринами, способствующими растворению уратов, оксалата и фосфата кальция, из которых состоят почечные камни, и некоторые из этих компонентов обладают противовоспалительным и антибактериальным эффектами [41–44]. Корень *Cynodon daktylon* (свинорой пальчатый) оказывает мочегонное действие благодаря содержанию в нем яблочной кислоты [45]. Листья *Melissa officinalis* (мелисса лекарственная) известны своими иммуномодулирующими и противобактериальными свойствами за счет наличия фенилпропаноидов [46]. Помимо этого, комплекс является источником витаминов С и Е, которые, как уже упоминалось, способствуют снижению уровня МК и характеризуются антиоксидантными свойствами. По данным недавно опубликованного исследования, назначение Соверена® пациентам с ГУ приводило к ожидаемому снижению уровня МК в 1,5 раза [47].

Мы располагаем положительным опытом применения экстракта Соверен®. Так, его назначение даже коротким курсом (по 45 мл 3 раза в сутки в течение 4 дней) пациенту 42 лет, у которого более 10 лет определялась стойкая ГУ (МК ≥500 мкмоль/л) без приступов артрита, привело к снижению уровня МК с 580 до 362 мкмоль/л.

Таким образом, совершенствование схем диетотерапии подагры и ГУ с включением в них реально эффективных пищевых добавок, обладающих уратснижающим эффектом, представляется крайне важным компонентом лечения таких пациентов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Nuki G, Simkin PA. A concise history of gout and hyperuricemia and their treatment. *Arthritis Res. Ther.* 2006;8 Suppl 1 (Suppl 1):S1. doi: 10.1186/ar1906.
2. Dehlin M, Jacobsson L, Roddy E. Global epidemiology of gout: Prevalence, incidence, treatment patterns and risk factors. *Nat Rev Rheumatol.* 2020 Jul;16(7):380-390. doi: 10.1038/s41584-020-0441-1. Epub 2020 Jun 15.
3. Zhang W, Doherty M, Bardin T, et al. EULAR evidence based recommendations for gout. Part II: Management. Report of a task force of the EULAR Standing Committee For International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT). *Ann Rheum Dis.* 2006 Oct;65(10):1312-24. doi: 10.1136/ard.2006.055269. Epub 2006 May 17.
4. Елисеев МС, Барскова ВГ, Денисов ИС. Динамика клинических проявлений подагры у мужчин (данные 7-летнего ретроспективного наблюдения). Терапевтический архив. 2015;87(5):10 15. [Eliseev MS, Barskova VG, Denisov IS. Time course of changes in the clinical manifestations of gout in men: Data of a 7-year retrospective follow-up. *Terapevticheskii Arkhiv.* 2015;87(5):10 15. (In Russ.)].
5. Danve A, Sehra ST, Neogi T. Role of diet in hyperuricemia and gout. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2021 Dec;35(4):101723. doi: 10.1016/j.berh.2021.101723
6. Grimble GK. Dietary nucleotides and gut mucosal defence. *Gut.* 1994 Jan; 35(1 Suppl) :S46-S51. doi: 10.1136/gut.35.1_suppl.s46.

7. Желябина ОВ, Елисеев МС. Диета при подагре и гиперурикемии. Научно-практическая ревматология. 2017;55(4): 436-445.
[Zhelyabina OV, Eliseev MS. Diet in gout and hyperuricemia. *Nauchno-prakticheskaya Revmatologiya*. 2017;5(4):436-445. (In Russ.)].
8. Faller J, Fox IH. Ethanol-induced hyperuricemia: Evidence for increased urate production by activation of adenine nucleotide turnover. *N Engl J Med*. 1982 Dec 23;307(26): 1598-602. doi: 10.1056/NEJM 198212233072602.
9. Chiaro TR, Soto R, Zac Stephens W, et al. A member of the gut mycobiota modulates host purine metabolism exacerbating colitis in mice. *Sci Transl Med*. 2017 Mar 8;9(380): eaaf9044. doi: 10.1126/scitranslmed.aaf9044.
10. Елисеев МС, Харламова ЕН, Желябина ОВ, Лила АМ. Микробиота как новый патогенетический фактор развития хронической гиперурикемии и подагры. Часть I: современное состояние проблемы. Современная ревматология. 2022;16(5):7-12.
[Eliseev MS, Kharlamova EN, Zhelyabina OV, Lila AM. Microbiota as a new pathogenetic factor in the development of chronic hyperuricemia and gout. Part I: the current state of the problem. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2022;16(5): 7-12. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2022-5-7-12.
11. Wan Y, Wang F, Yuan J, et al. Effects of dietary fat on gut microbiota and faecal metabolites, and their relationship with cardiometabolic risk factors: A 6-month randomised controlled-feeding trial. *Gut*. 2019 Aug;68(8): 1417-1429. doi: 10.1136/gutjnl-2018-317609. Epub 2019 Feb 19.
12. Chu Y, Sun S, Huang Y, et al. Metagenomic analysis revealed the potential role of gut microbiome in gout. *NPJ Biofilms Microbiomes*. 2021 Aug;7(1):66. doi: 10.1038/s41522-021-00235-2.
13. Saltiel AR, Olefsky JM. Inflammatory mechanisms linking obesity and metabolic disease. *J Clin Invest*. 2017 Jan 3;127(1):1-4. doi: 10.1172/JCI92035. Epub 2017 Jan 3.
14. Flynn TJ, Cadzow M, Dalbeth N, et al. Positive association of tomato consumption with serum urate: support for tomato consumption as an anecdotal trigger of gout flares. *BMC Musculoskelet Disord*. 2015 Aug 19: 16:196. doi: 10.1186/s12891-015-0661-8.
15. Wilcox WR, Khalaf AA. Nucleation of monosodium urate crystals. *Ann Rheum Dis*. 1975 Aug;34(4):332-9. doi: 10.1136/ard. 34.4.332.
16. Choi HK, McCormick N, Lu N, et al. Population Impact Attributable to Modifiable Risk Factors for Hyperuricemia. *Arthritis Rheumatol*. 2020 Jan;72(1):157-165. doi: 10.1002/art.41067. Epub 2019 Dec 3.
17. Klisic A, Kocic G, Kavaric N, et al. Body mass index is independently associated with xanthine oxidase activity in overweight/obese population. *Eat Weight Disord*. 2020 Feb;25(1): 9-15. doi: 10.1007/s40519-018-0490-5. Epub 2018 Feb 22.
18. Van Dam E, van Leeuwen LAG, dos Santos E, et al. Sugar-Induced Obesity and Insulin Resistance Are Uncoupled from Shortened Survival in Drosophila. *Cell Metab*. 2020 Apr 7;31(4):710-725.e7. doi: 10.1016/j.cmet.2020. 02.016. Epub 2020 Mar 19.
19. Шептулина АФ, Голубева ЮА, Драпкина ОМ. Фруктоза и ее влияние на обмен веществ и риск развития неалкогольной жировой болезни печени. Доказательная гастроэнтерология. 2023;12(1):85-92.
[Sheptulina AF, Golubeva YuA, Drapkina OM. Fructose consumption as a risk factor for metabolic syndrome and nonalcoholic fatty liver disease. *Dokazatel'naya gastroenterologiya*. 2023;12(1):85-92. (In Russ.)].
20. Ferraro PM, Mandel EI, Curhan GC, et al. Dietary Protein and Potassium, Diet – Dependent Net Acid Load, and Risk of Incident Kidney Stones. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2016 Oct 7;11(10):1834-1844. doi: 10.2215/ CJN.01520216. Epub 2016 Jul 21.
21. Ko GJ, Obi Y, Tortorici AR, Kalantar-Zadeh K. Dietary protein intake and chronic kidney disease. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2017 Jan;20(1):77-85. doi: 10.1097/ MCO.0000000000000342.
22. White SJ, Carran EL, Reynolds AN, et al. The effects of apples and apple juice on acute plasma uric acid concentration: A randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr*. 2018 Feb 1; 107(2):165-172. doi: 10.1093/ajcn/nqx059.
23. Juraschek SP, McAdams-Demarco M, Gelber AC, et al. Effects of Lowering Glycemic Index of Dietary Carbohydrate on Plasma Uric Acid Levels: The OmniCarb Randomized Clinical Trial. *Arthritis Rheumatol*. 2016 May;68(5):1281-9. doi: 10.1002/art.39527.
24. Meng S, Cui Z, Li M, et al. Associations Between Dietary Animal and Plant Protein Intake and Cardiometabolic Risk Factors — A Cross-Sectional Study in China Health and Nutrition Survey. *Nutrients*. 2021 Jan 23; 13(2):336. doi: 10.3390/nu13020336.
25. Choi HK, Atkinson K, Karlson EW, et al. Purine-Rich Foods, Dairy and Protein Intake, and the Risk of Gout in Men. *N Engl J Med*. 2004 Mar 11;350(11):1093-103. doi: 10.1056/NEJMoa035700.
26. Елисеев МС, Чикина МН, Кобелькова ИВ и др. Определение группы риска по белковому и пуриновому дисбалансу у высококвалифицированных спортсменов в различных видах спорта. Лечебная физкультура и спортивная медицина. 2019; (2):6-13.
[Eliseev MS, Chikina MN, Kobel'kova IV, et al. Determination of the risk group for protein and purine imbalance in highly qualified athletes in various sports. *Lechebnaya fizkul'tura i sportivnaya meditsina*. 2019;(2):6-13. (In Russ.)].
27. Dalbeth N, Wong S, Gamble G, et al. Acute effect of milk on serum urate concentrations: A randomised controlled crossover trial. *Ann Rheum Dis*. 2010 Sep;69(9):1677-82. doi: 10.1136/ard.2009.124230. Epub 2010 May 14.
28. Dalbeth N, Ames R, Gamble G, et al. Effects of skim milk powder enriched with glycomacropeptide and G600 milk fat extract on frequency of gout flares: A proof-of-concept randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis*. 2012 Jun;71(6):929-34. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200156. Epub 2012 Jan 23.
29. Brzezinska O, Styrzynski F, Makowska J, Walczak K. Role of Vitamin C in Prophylaxis and Treatment of Gout — A Literature Review. *Nutrients*. 2021 Feb 22;13(2):701. doi: 10.3390/nu13020701.
30. Zhang L, Shi X, Yu J, et al. Dietary Vitamin E Intake Was Inversely Associated with Hyperuricemia in US Adults: NHANES 2009–2014. *Ann Nutr Metab*. 2020;76(5):354-360. doi: 10.1159/000509628. Epub 2020 Sep 21.
31. Wu J, Zhou Y, Hu H, et al. Effects of – carotene on glucose metabolism dysfunction in humans and type 2 diabetic rats. *Acta Materia Medica*. 2022;1(1):138-153 doi: 10.15212/ AMM-2021-0009.
32. Elmadfa I, Rust P, Majchrzak D, et al. Effects of beta-carotene supplementation on free radical mechanism in healthy adult subjects. *Int J Vitam Nutr Res*. 2004 Mar;74(2): 147-52. doi: 10.1024/0300-9831.74.2.147.
33. Choi WJ, Ford ES, Curhan G, et al. Independent association of serum retinol and β-carotene levels with hyperuricemia: A national population study. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012 Mar;64(3):389-96. doi: 10.1002/ acr.20692.
34. Mawson AR. Hypervitaminosis A toxicity and gout. *Lancet*. 1984 May 26;1(8387):1181. doi: 10.1016/s0140-6736(84)91424-7.
35. Baxter NT, Schmidt AW, Venkataraman A, et al. Dynamics of Human Gut Microbiota and Short-Chain Fatty Acids in Response to Dietary Interventions with Three Fermentable Fibers. *mBio*. 2019 Jan 29;10(1):e02566-18. doi: 10.1128/mBio.02566-18.
36. Cleophas MC, Crisan TO, Lemmers H, et al. Suppression of monosodium urate crystal-induced cytokine production by butyrate is mediated by the inhibition of class I histone deacetylases. *Ann Rheum Dis*. 2016 Mar;75(3): 593-600. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206258. Epub 2015 Jan 14.
37. Yokose C, McCormick N, Rai SK, et al. Effects of Low-Fat, Mediterranean, or Low-Carbohydrate Weight Loss Diets on Serum Urate and Cardiometabolic Risk Factors: A Secondary Analysis of the Dietary Intervention Randomized Controlled Trial (DIRECT). *Diabetes Care*. 2020 Nov;43(11):2812-2820. doi: 10.2337/dc20-1002. Epub 2020 Sep 2.
38. Rai SK, Fung TT, Lu N, et al. The Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet, Western diet, and risk of gout in men: Prospective cohort study. *BMJ*. 2017 May 9: 357:j1794. doi: 10.1136/bmj.j1794.
39. Andres M, Sivera F, Buchbinder R, et al.

Dietary supplements for chronic gout. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021 Nov 12;11(11): CD010156. doi: 10.1002/14651858. CD010156.pub3.
40. Teixeira CC, Cabral TP, de Sousa JP, et al. Study of Quality Assurance For Peumus Boldus M Products By Botanic Profiling, Extraction Optimization, HPLC Quantification And Antioxidant Assay. *Pharmacogn J.* 2016;8(3): 264-272. doi: 10.5530/pj.2016.3.16
41. Чабан НГ, Степанов АЕ, Рапопорт ЛМ и др. Фитохимические основы создания препаратов для литолиза оксалатных камней. Тонкие химические технологии. 2014;9(2):37-45.
[Chaban NG, Stepanov AE, Rapoport LM, et al. Phytochemical basics of development medications for the litholysis of oxalate stones. *Tonkie khimicheskie tekhnologii.* 2014; 9(2):37-45. (In Russ.)].
42. Vinholes J, Grosso C, Andrade PB, et al. In vitro studies to assess the antidiabetic, anticholinesterase and antioxidant potential of Spergularia rubra. *Food Chem.* 2011 Nov 15; 129(2):454-462. doi: 10.1016/j.foodchem. 2011.04.098. Epub 2011 May 6.
43. Bisson JF, Daubie S, Hidalgo S, et al. Diuretic and antioxidant effects of Cacti-Nea, a dehydrated water extract from prickly pear fruit, in rats. *Phytother Res.* 2010 Apr;24(4): 587-94. doi: 10.1002/ptr.2996.
44. Villar A, Recio MC, Rios JL, Zafra-Polo MC. Antimicrobial activity of essential oils from Sideritis species. *Pharmazie.* 1986 Apr;41(4): 298-9.
45. Sadki C, Hacht B, Souliman A, Atmani F. Acute diuretic activity of aqueous Erica multiflora flowers and Cynodon dactylon rhizomes extracts in rats. *J Ethnopharmacol.* 2010 Mar 24;128(2):352-6. doi: 10.1016/j.jep. 2010.01.048. Epub 2010 Feb 4.
46. Кароматов ИД, Музаффаров ХА. Мелисса лекарственная – химический состав, применение в древней, современной народной и научной медицине. Биология и интегративная медицина. 2021;50(3): 203-236.
[Karomatov ID, Muzaffarov HA. Lemon balm (Melissa officinalis l.) – chemical composition, application in ancient, modern folk and scientific medicine. *Biologiya i integrativnaya meditsina.* 2021;50(3):203-236. (In Russ.)].
47. Громова МА, Цурко ВВ. Эффективность и безопасность растительного препарата Соверен® у пациентов с гиперурикемией. Consilium Medicum. 2023;25(1):7-14.
[Gromova MA, Tsurko VV. Effectiveness and safety of the herbal preparation Soveren® in patients with hyperuricemia. *Consilium Medicum.* 2023;25(1):7-14. (In Russ.)].

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
23.11.2023/15.01.2024/22.01.2024

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья подготовлена в рамках прикладного научного исследования № АААА-А20-120040190014-8.

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 conducted within the framework of applied scientific research topic №АААА-А20-120040190014-8.

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.

Желябина О.В. https://orcid.org/0000-0002-5394-7869
Елисеев М.С. https://orcid.org/0000-0003-1191-5831
Кузьмина Я.И. https://orcid.org/0009-0006-6138-9736

Уважаемые читатели!

В «Современной ревматологии» №6 за 2023 г. в статье Чальцева Б.Д. и соавт. «Синдром VEXAS: на рубеже смены представлений об известных заболеваниях» прошла опечатка: на с. 96, на рис. 5 следует читать «макроцитарная анемия» вместо «микроцитарная анемия».

Приносим свои извинения авторам и читателям журнала.