

2024 62 (3)

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



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



НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ РЕВМАТОЛОГИЯ



60 ЛЕТ
ОБЩЕРОССИЙСКОЙ ОБЩЕСТВЕННОЙ ОРГАНИЗАЦИИ
«АССОЦИАЦИЯ РЕВМАТОЛОГОВ РОССИИ»



ИЛ-17 – ключевой фактор патогенеза при аксиальном спондилоартрите и псориатическом артрите^{1,2}

Важно помнить:

- ИЛ17 – ключевой цитокин, который приводит к структурной прогрессии позвоночника при СпА³⁻⁷
- До 70% пациентов с псориатическим артритом имеют аксиальные поражения⁸
- Своевременное ингибирование ИЛ17 позволяет затормозить структурную прогрессию у 80% пациентов со СпА⁹⁻¹¹

* Интерлейкин 17

1. Jandus C et al. Increased numbers of circulating polyfunctional Th17 memory cells in patients with seronegative spondylarthritides. *Arthritis Rheum* 2008; 58: 2307-17. 2. Lubberts E. The IL-23-IL-17 axis in inflammatory arthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2015 Jul;11(7):415-29. 3. Lories RJ, McInnes IB, *Nat Med* 2012;18:1018-9; 4. van Tok M, et al. *Arthritis Rheumatol* 2015;67(Suppl. 10):Abstract 981; 5. Baum R, Gravalles EM. *Curr Osteoporos Rep* 2014;12:9-16; 6. Shaw AT, Gravalles EM. *Semin Cell Dev Biol* 2016;49:2-10; 7. Rahman MS, et al. *Bone Res*. 8. Gottlieb A.B. et al. Axial psoriatic arthritis: An update for dermatologists. *J Am Acad Dermatol*. 2021;84:92-101. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2020.05.089>. 9. Mease P, et al. *Arthritis Rheumatol*. 2015; 67 (suppl 10). Abstract 2146.82015;3:15005. 10. Braun J, et al. *Ann Rheum Dis* Published Online First: / annrheumdis-2016-209730 <http://ard.bmj.com/content/annrheumdis/early/2016/12/13/annrheumdis-2016-209730.full.pdf> Last accessed on 17.01.2018. 11. Braun J, Baraliakos X, Deodhar AA, Poddubnyy D, Emery P, Delicha EM, Talloczy Z, Porter B. Secukinumab Demonstrates Low Radiographic Progression and Sustained Efficacy through 4 Years in Patients with Active Ankylosing Spondylitis [abstract]. *Arthritis Rheumatol*. 2017; 69 (suppl10).<http://acrabstracts.org/abstract/secukinumab-demonstrates-low-radiographic-progression-and-sustained-efficacy-through-4-years-in-patients-with-active-ankylosing-spondylitis/>. Last accessed on 17.01.2018.

При поддержке
ООО «Новартис Фарма»

ООО «Новартис Фарма»
Москва, Ленинградский пр-т, д. 70, тел.: +7 495 967 12 79
789558/GenMed/pptx/04.23/1

ТОЛЬКО ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ. ДЛЯ РАСПРОСТРАНЕНИЯ В МЕСТАХ ПРОВЕДЕНИЯ МЕДИЦИНСКИХ ИЛИ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ВЫСТАВОК, СЕМИНАРОВ, КОНФЕРЕНЦИЙ И ИНЫХ ПОДОБНЫХ МЕРОПРИЯТИЙ.

научно-практическая РЕВМАТОЛОГИЯ

2024;
62(3)

R h e u m a t o l o g y S c i e n c e & P r a c t i c e

Учредители: Общероссийская общественная организация «Ассоциация ревматологов России»,
ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой»

Главный редактор

Е.Л. Насонов – д.м.н., профессор, академик РАН,
Москва, Россия

Заместитель главного редактора

В.И. Мазуров – д.м.н., профессор, академик РАН,
Санкт-Петербург, Россия

Ответственный секретарь

О.А. Никитинская – к.м.н., Москва, Россия

Научный редактор

Ю.А. Олюнин – д.м.н., Москва, Россия

Editor-in-Chief

E.L. Nasonov – Academician of the Russian Academy
of Sciences, Professor, DM, Moscow, Russia

Deputy Editor-in-Chief

V.I. Mazurov – Academician of the Russian Academy
of Sciences, Professor, DM, St. Petersburg, Russia

Executive secretary

O.A. Nikitinskaya – PhD, Moscow, Russia

Science Editor

Yu.A. Olyunin – DM, Moscow, Russia

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

Л.И. Алексеева – д.м.н., Москва, Россия
В.Н. Амирджанова – д.м.н., Москва, Россия
Л.П. Ананьева – д.м.н., профессор, Москва, Россия
С.В. Архипов – д.м.н., профессор, Москва, Россия
А.А. Баранов – д.м.н., профессор, Ярославль, Россия
Б.С. Белов – д.м.н., Москва, Россия
Е.И. Бялик – д.м.н., профессор, Москва, Россия
Т.В. Дубинина – к.м.н., Москва, Россия
Н.В. Загородний – д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН,
Москва, Россия
Е.Г. Зоткин – д.м.н., Москва, Россия
А.Е. Каратеев – д.м.н., Москва, Россия
А.А. Клименко – д.м.н., Москва, Россия
Т.В. Коротаева – д.м.н., Москва, Россия
А.М. Лила – д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, Москва,
Россия
Т.А. Лисицына – д.м.н., Москва, Россия
И.П. Никишина – к.м.н., Москва, Россия
Т.В. Попкова – д.м.н., Москва, Россия
Т.М. Решетняк – д.м.н., профессор, Москва, Россия
А.В. Смирнов – д.м.н., Москва, Россия

Иностранные члены редколлегии:

М.И. Гойчева – доцент, София, Болгария
Н. Дамьянов – профессор, Белград, Сербия
Е. Файст – профессор, Берлин, Германия
А.А. Ароян – к.м.н., Ереван, Армения
Ч.Т. Баймухамедов – к.м.н., Шымкент, Казахстан
Н.И. Гусейнов – д.м.н., профессор, Баку, Азербайджан
Б.Г. Исаева – д.м.н., профессор, Алматы, Казахстан
Е.Ю. Картвелишвили – д.м.н., профессор, Тбилиси, Грузия
О.В. Лобаченко – к.м.н., Бишкек, Кыргызстан
Н.А. Мартусевич – к.м.н., Минск, Беларусь
Ё.У. Саидов – д.м.н., Душанбе, Таджикистан
Г.А. Тогизбаев – д.м.н., Алматы, Казахстан

EDITORIAL BOARD:

L.I. Alekseeva – DM, Moscow, Russia
V.N. Amirdzhanova – DM, Moscow, Russia
L.P. Ananeva – Professor, DM, Moscow, Russia
S.V. Arkhipov – Professor, DM, Moscow, Russia
A.A. Baranov – Professor, DM, Yaroslavl, Russia
B.S. Belov – DM, Moscow, Russia
E. I. Bialik – Professor, DM, Moscow, Russia
T.V. Dubinina – PhD, Moscow, Russia
N.V. Zagorodnii – Corresponding member of the Russian Academy
of Sciences Professor, DM, Moscow, Russia
E.G. Zotkin – DM, Moscow, Russia
A.E. Karateev – DM, Moscow, Russia
A.A. Klimenko – DM, Moscow, Russia
T.V. Korotaeva – DM, Moscow, Russia
A.M. Lila – Corresponding member of the Russian Academy of Sciences
Professor, DM, Moscow, Russia
T.A. Lisitsyna – DM, Moscow, Russia
I.P. Nikishina – PhD, Moscow, Russia
T.V. Popkova – DM, Moscow, Russia
T.M. Reshetnyak – Professor, DM, Moscow, Russia
A.V. Smirnov – DM, Moscow, Russia

Foreign members of the Editorial Board:

M.I. Goicheva – Associate Professor, Sofia, Bulgaria
N. Damianov – Professor of Medicine, Belgrade, Serbia
E. Feist – Professor of Medicine, Berlin, Germany
A.A. Aroyan – PhD, Yerevan, Armenia
Ch. T. Baimukhamedov – MD, Shymkent, Kazakhstan
N.I. Guseinov – Professor, MD, Baku, Azerbaijan
B.G. Isaeva – Professor, MD, Almaty, Kazakhstan
E. Yu. Kartvelishvili – Professor, MD, Tbilisi, Georgia
O.V. Lobachenko – PhD, Bishkek, Kyrgyzstan
N.A. Martusevich – MD, Minsk, Belarus
Yo. U. Saidov – MD, Dushanbe, Tajikistan
G. A. Togizbaev – MD, Almaty, Kazakhstan

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

Р.М. Балабанова, Москва, Россия

Е.А. Галушко, Москва, Россия

Л.Н. Денисов, Москва, Россия

А.И. Дубиков, Владивосток, Россия

И.А. Зборовская, Волгоград, Россия

Н.И. Коршунов, Ярославль, Россия

Г.В. Лукина, Москва, Россия

Л.В. Меньшикова, Иркутск, Россия

Э.Н. Оттева, Хабаровск, Россия

А.П. Ребров, Саратов, Россия

В.Н. Сороцкая, Тула, Россия

Т.М. Черных, Воронеж, Россия

Н.П. Шилкина, Ярославль, Россия

Н.А. Шостак, Москва, Россия

Ш. Эрдес, Москва, Россия

С.С. Якушин, Рязань, Россия

EDITORIAL BOARD:

R. M. Balabanova, Moscow, Russia

E.A. Galushko, Moscow, Russia

L. N. Denisov, Moscow, Russia

A. I. Dubikov, Vladivostok, Russia

I. A. Zborovskaya, Volgograd, Russia

N. I. Korshunov, Yaroslavl, Russia

G. V. Lukina, Moscow, Russia

K.V. Menshikova, Irkutsk, Russia

E. N. Otteva, Khabarovsk, Russia

A. P. Rebrov, Saratov, Russia

V. N. Sorotskaya, Tula, Russia

N. M. Chernykh, Voronezh, Russia

N. P. Shilkina, Yaroslavl, Russia

N. A. Shostak, Moscow, Russia

Sh. Erdes, Moscow, Russia

S.S. Yakushin, Ryazan, Russia

Издательская группа АРР:
115522, Москва, Каширское шоссе, 34А
Главный редактор
(495) 109-29-10 доб. 1022
Ответственный секретарь
(495) 109-29-10 доб. 2902
Зав. редакцией
Вера Николаевна Калмыкова
(495) 109-29-10 доб. 1022
e-mail: cancelar@irramn.ru

При перепечатке ссылка на журнал обязательна.
Свидетельство о регистрации средства
массовой информации в Государственном комитете
РФ по печати ПИ № 77-1738
от 14.02.2000 г.

Архив журнала «Научно-практическая
ревматология» в сети Интернет:
<http://www.rheumatolog.ru>
<http://www.elibrary.ru>
<http://mediar-press.net>

Научно-практическая ревматология,
2024;62(3):245–330
© ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой
Предпечатная подготовка:
ООО «МедиАр ПРЕСС»
Тел.: (915) 248-54-35
Отпечатано в типографии
«Печатный комбинат»
Тираж – 3000 экз.
Подписано в печать 27.06.2024
Подписной индекс в агентстве «Роспечать» 36 896

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

СОДЕРЖАНИЕ

К 60-ЛЕТИЮ ОБЩЕРОССИЙСКОЙ ОБЩЕСТВЕННОЙ ОРГАНИЗАЦИИ «АССОЦИАЦИЯ РЕВМАТОЛОГОВ РОССИИ»

Ассоциация ревматологов России — 60 лет большого пути	249
<i>В.Н. Амирджанова, Р.М. Балабанова, Л.И. Алексеева, Т.В. Дубинина, Е.Л. Насонов</i>	

ПЕРЕДОВАЯ

Подагра в истории человечества	264
<i>М.С. Елисеев, Я.И. Кузьмина, Е.Л. Насонов</i>	

ПРОГРЕСС В РЕВМАТОЛОГИИ В XXI ВЕКЕ

Фармакотерапия аутоиммунных ревматических заболеваний — от моноклональных антител к CAR-T-клеткам: 20 лет спустя	262
<i>Е.Л. Насонов, А.Г. Румянцев, М.Ю. Самсонов</i>	

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Факторы, влияющие на частоту приступов артрита, у пациентов с подагрой, не получающих уратснижающую терапию (результаты пилотного ретроспективного исследования)	280
<i>М.С. Елисеев, О.В. Желябина, Е.В. Панина</i>	

Клиническое значение нарушения метаболизма железа у больных с высокой активностью ревматоидного артрита	286
<i>Е.А. Галушко, А.С. Семашко, А.М. Лиля</i>	

Иммуногенность, эффективность и безопасность трехвалентной инактивированной гриппозной сплит-вакцины у больных анкилозирующим спондилитом и псориатическим артритом	293
<i>М.М. Баранова, Н.В. Муравьева, Б.С. Белов, М.Е. Диатроптов</i>	

Миелоидные супрессорные клетки у пациентов с аксиальным спондилоартритом при различных вариантах терапии	300
<i>А.Ю. Моренкова, Т.В. Тыринова, А.В. Федорова, М.А. Тихонова, Н.А. Ильина, О.А. Чумасова, А.Э. Сизиков, Е.Р. Черных</i>	

ПЕДИАТРИЧЕСКАЯ РЕВМАТОЛОГИЯ

Оценка индекса повреждения и его динамика на фоне терапии генно-инженерными биологическими препаратами у пациентов с несистемными вариантами ювенильного артрита	309
<i>З.А. Колхидова, И.П. Никишина, С.И. Глухова</i>	

РЕВМООРТОПЕДИЯ И РЕАБИЛИТАЦИЯ

Оценка эффективности консервативного лечения больных остеоартритом коленного сустава III стадии с применением функциональных разгружающих ортезов с возможностью варус-вальгусной коррекции	319
<i>М.А. Макаров, В.А. Нестеренко, В.Е. Бялик, Е.Г. Зоткин, Е.И. Бялик, С.А. Макаров, А.Е. Каратеев, А.А. Бялик</i>	

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Беременность и ее исход при антифосфолипидном синдроме после острого нарушения мозгового кровообращения (клиническое наблюдение)	325
<i>Т.М. Решетняк, Ф.А. Чельдиева, Н.М. Кошелева, А.А. Шумилова, Л.М. Бланк, Н.В. Середавкина</i>	

C O N T E N T S

TO THE 60TH ANNIVERSARY OF THE ALL-RUSSIAN PUBLIC ORGANIZATION «ASSOCIATION OF RHEUMATOLOGISTS OF RUSSIA»

- The Association of Rheumatologists of Russia – 60 years of a long journey. 249**
Vera N. Amirdzhanova, Rimma M. Balabanova, Liudmila I. Alekseeva, Tatiana V. Dubinina, Evgeny L. Nasonov

LEADING ARTICLE

- Gout in history of humanity 254**
Maxim S. Eliseev, Yanina I. Kuzmina, Evgeny L. Nasonov

PROGRESS IN RHEUMATOLOGY IN THE XXI CENTURY

- Pharmacotherapy of autoimmune rheumatic diseases from monoclonal antibodies to CAR T cells: 20 years later 262**
Evgeny L. Nasonov, Alexander G. Rumyantsev, Mikhail Yu. Samsonov

ORIGINAL RESEARCH

- Factors affecting the frequency of arthritis attacks in patients with gout not receiving urate-lowering therapy (results of a pilot retrospective study). 280**
Maxim S. Eliseev, Olga V. Zheliabina, Elena V. Panina

- The clinical significance of iron metabolism disorders in patients with high activity of rheumatoid arthritis 286**
Elena A. Galushko, Anna S. Semashko, Alexander M. Lila

- Immunogenicity, efficacy and safety of the three-valent inactivated influenza split vaccine in patients with ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis. 293**
Marina M. Baranova, Natalia V. Muravyeva, Boris S. Belov, Mikhail E. Diatroptov

- Myeloid-derived suppressor cells in axial spondyloarthritis patients with different types of therapy 300**
Anastasiia Yu. Morenkova, Tamara V. Tyrinova, Anastasia V. Fedorova, Marina A. Tikhonova, Nadezhda A. Ilina, Oksana A. Chumasova, Alexey E. Sizikov, Elena R. Chernykh

PEDIATRIC RHEUMATOLOGY

- Assessment of the damage index and its dynamics in patients with non-systemic variants of juvenile arthritis during the treatment with biologics 309**
Zarina A. Kolkhidova, Irina P. Nikishina, Svetlana I. Glukhova

RHEUMOORTOPEDIA AND REHABILITATION

- Evaluation of the effectiveness of conservative treatment of patients with stage III osteoarthritis of the knee joint using functional unloading orthoses with the possibility of varus-valgus correction. 319**
Maxim A. Makarov, Vadim A. Nesterenko, Valerii E. Bialik, Evgeniy G. Zotkin, Evgeny I. Bialik, Sergey A. Makarov, Andrey E. Karateev, Anastasia A. Bialik

CLINICAL OBSERVATION

- Pregnancy and its outcome in antiphospholipid syndrome after acute cerebral circulatory failure (clinical case study). 325**
Tatiana M. Reshetnyak, Fariza A. Cheldieva, Nadezhda M. Kosheleva, Anastasiia A. Shumilova, Leonid M. Blank, Nataliya V. Seredavkina

ЗА ПОСЛЕДНИЕ
7 ЛЕТ ПЕРЕНЁС
3 НЕНУЖНЫЕ
ОПЕРАЦИИ
И ПОСЕТИЛ
19 ВРАЧЕЙ,
НО НЕ ПОЛУЧИЛ
ВЕРНОГО ДИАГНОЗА

**СТАНЬТЕ ПЕРВЫМ,
КТО ПРЕКРАТИТ
ЕГО СТРАДАНИЯ**

ЗАПОМНИТЕ ОСНОВНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ПЕРИОДИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ:



ПЕРИОДИЧЕСКАЯ
ЛИХОРАДКА



БОЛЬ В ЖИВОТЕ
И/ИЛИ ГРУДИ



ПЕРЕХОДЯЩИЕ
БОЛИ
И ВОСПАЛЕНИЕ
СУСТАВОВ



ЭТНИЧЕСКАЯ
ПРИНАДЛЕЖНОСТЬ*



ПОХОЖИЕ
ПРИЗНАКИ
У РОДСТВЕННИКОВ

УЗНАТЬ БОЛЬШЕ:



* Для периодической болезни характерна этническая принадлежность. Самыми подверженными являются: евреи-сефарды (североафриканские, неащкеназские евреи), турки, арабы и армяне [1].

¹ Адаптировано из Ben-Chetrit E, Touitou I. Familial Mediterranean fever in the World. Arthritis Rheum. 2009 Oct 15; 61 (10): 1447-1453.doi: 10.1002/art.24458.

Только для медицинских и фармацевтических работников. Для распространения на территории РФ в местах проведения медицинских или фармацевтических выставок, семинаров, конференций и иных подобных мероприятий и в предназначенных для медицинских и фармацевтических работников специализированных печатных изданиях. Материал подготовлен компанией ООО «Новартис Фарма». Использованные изображения не являются изображениями реальных пациентов.

ООО «Новартис Фарма», Ленинградский проспект, д. 70. Москва, 125315, Россия,
Тел: +7 (495) 967 12 70. Факс: +7 (495) 967 12 68. www.novartis.com

447355/CAN/ALL/05.24/0

ОА-303**RKN-367**

■ ТОЧНОЕ
АНАТОМИЧЕСКОЕ
ПРИЛЕГАНИЕ

■ ВАРУС/ВАЛЬГУСНАЯ
РЕГУЛИРОВКА ДО 30°

■ НОВОЕ КАЧЕСТВО
ЖИЗНИ ПАЦИЕНТОВ
С ГОНАРТРОЗОМ



ПРИМЕНЯЕТСЯ У ПАЦИЕНТОВ С ГОНАРТРОЗОМ ПРИ:

ДВУСТОРОННИХ
ИЛИ ВЫРАЖЕННОМ ОДНОСТО-
РОННЕМ ПОРАЖЕНИЯХ СУСТАВА.

ОДНОСТОРОННЕМ
ПОРАЖЕНИИ СУСТАВА.

Ассоциация ревматологов России — 60 лет большого пути

В.Н. Амирджанова¹, Р.М. Балабанова¹, Л.И. Алексеева¹, Т.В. Дубинина¹, Е.Л. Насонов^{1,2}

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» 115522, Российская Федерация, Москва, Каширское шоссе, 34а
²ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет) 119991, Российская Федерация, Москва, ул. Трубевская, 8, стр. 2

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology 115522, Russian Federation, Moscow, Kashirskoye Highway, 34A
²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health Care of the Russian Federation (Sechenov University) 119991, Russian Federation, Moscow, Trubetskaya str., 8, building 2

Контакты: Амирджанова Вера Николаевна,
amirver@yandex.ru
Contacts:
Vera Amirdzhanova,
amirver@yandex.ru

Поступила 01.04.2024
Принята 16.04.2024

Ассоциация ревматологов России (АРР) — одна из самых крупных и влиятельных общественных медицинских организаций в России, деятельность которой позволила сохранить и укрепить ревматологическую службу в стране, подготовить высококвалифицированные кадры, плодотворно и успешно работать на благо наших больных. Сегодня мы отмечаем 60-летний юбилей АРР, вспоминаем историю, этапы большого пути и наши достижения.

Ключевые слова: Ассоциация ревматологов России, история, достижения

Для цитирования: Амирджанова ВН, Балабанова РМ, Алексеева ЛИ, Дубинина ТВ, Насонов ЕЛ. Ассоциация ревматологов России — 60 лет большого пути. *Научно-практическая ревматология*. 2024;62(3):249–253.

THE ASSOCIATION OF RHEUMATOLOGISTS OF RUSSIA — 60 YEARS OF A LONG JOURNEY

Vera N. Amirdzhanova¹, Rimma M. Balabanova¹, Liudmila I. Alekseeva¹, Tatiana V. Dubinina¹, Evgeny L. Nasonov^{1,2}

The Association of Rheumatologists of Russia (ARR) is one of the largest and most influential public medical organizations in Russia, whose activities have allowed us to preserve and strengthen the rheumatology service in the country, train highly qualified personnel, and work productively and successfully for the benefit of our patients. Today we celebrate the 60th Anniversary of the ARR, we remember the history, the stages of a long journey and our achievements.

Key words: Association of Rheumatologists of Russia, history, achievements

For citation: Amirdzhanova VN, Balabanova RM, Alekseeva LI, Dubinina TV, Nasonov EL. The Association of Rheumatologists of Russia — 60 years of a long journey. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2024;62(3):249–253 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2024-249-253

Прошло около 100 лет (1928 г.) со времени организации Комитета по изучению и борьбе с ревматизмом, который по существу является предшественником Всесоюзного (1964 г.) и Всероссийского (1987 г.) научного общества ревматологов, правопреемником которых стала Общероссийская общественная организация «Ассоциация ревматологов России» (АРР) (1991 г.).

Комитет по изучению и борьбе с ревматизмом, созданный в 1928 г., был признан Международной антиревматической лигой как ее секция по аналогии с соответствующими организациями Европейских стран и США. Несмотря на то, что он был организован при Министерстве здравоохранения, Комитет стал по существу настоящей общественной организацией, в которой существовала выборность руководящих органов, собственное независимое издание — журнал *Acta rheumatica* (1-й выпуск), *Acta rheumatologica* (2-й выпуск) и *Вопросы ревматизма* (с 3-го выпуска).

В предисловии к 1-му выпуску *Acta rheumatica* (1929 г.) Нарком здравоохранения РСФСР Н.А. Семашко отметил: «Присоединяясь к Международной организации, он (т. е. Комитет) должен взять у заграничной науки все ее достижения и оплодотворить их тем социальным содержанием, которое дает ему в руки Советская система. Акцент на профилактику, на борьбу с профессиональными заболеваниями, на изучение социально-бытовых условий, широкую санитарно-просвети-

тельную работу, развертывания мероприятий по охране труда, по улучшению жилищных условий населения — вот что должен иметь в виду Советский комитет по изучению ревматизма в своей работе помимо клинических и других исследований».

М.П. Кончаловский и Г.М. Данишевский являлись постоянными представителями Комитета в Международной антиревматической лиге, принимали участие в работе I, II и III конгрессов (1929, 1931 и 1932 гг.), а в мае 1934 г. в Москве прошел IV Международный антиревматический конгресс, председателем которого был профессор М.П. Кончаловский. Необходимо подчеркнуть, что этот конгресс вообще был первым международным мероприятием после создания СССР.

Охвативший врачей и ученых огромный энтузиазм способствовал тому, что к этому времени в стране действовали 42 комитета, около 150 различных противоревматических учреждений (диспансеры, кабинеты, аванпосты в цехах заводов, специализированные отделения, были выделены ревматологические палаты и койки). Создавались ревматологические санатории, лесные школы и др., был разработан и внедрен в практику принцип трехэтапного лечения ревматизма: стационар — поликлиника — санаторий. Эффективная деятельность Комитета способствовала созданию новых Институтов, в тематику которых включались проблемы ревматизма: в 1933 г. был создан Всесоюзный Институт экспериментальной медицины,

в 1936 г. — Всесоюзный Институт клинической бальнеологии (впоследствии Сочинский научно-исследовательский институт курортологии и физиотерапии), первым директором которого стал основоположник отечественной ревматологии Анатолий Иннокентьевич Нестеров.

Деятельность Комитета способствовала бурному развитию научных исследований, результаты которых, полученные на IV Международном конгрессе, показали, что их уровень соответствовал международным, а социальная и профилактическая направленность превосходила зарубежную.

В послевоенные годы ревматология быстро восстановила свой потенциал. В 1947 г. состоялся пленум Всесоюзного антиревматического комитета, по предложению которого наиболее важные научные проблемы ревматологии были включены в 5-летний план развития медицинской науки страны. В 1948 г. был издан приказ Минздрава СССР № 131 «О мероприятиях по усилению борьбы с ревматизмом и заболеваниями органов движения». Этим же приказом территориальным органам здравоохранения было дано указание восстановить антиревматические кабинеты.

Огромную роль в развитии ревматологической службы сыграл Приказ МЗ СССР № 582 от 1958 г. «Об усилении мероприятий по борьбе с ревматизмом». В это время при Президиуме АМН СССР был организован Всесоюзный комитет по изучению ревматизма и болезней суставов. Активная позиция академика А.И. Нестерова способствовала открытию в Москве в 1958 г. Института ревматизма на бывшей базе Института курортологии и физиотерапии.

В 1961 г. под руководством А.И. Нестерова была проведена 1-я Всесоюзная ревматологическая конференция с участием зарубежных ученых (Г. Селье, Ф. Кост и др.), а в 1964 г. создано **Всесоюзное научное общество ревматологов (ВНОР)**. В последующем в большинстве республик СССР были образованы национальные отделения ВНОР.

На первом Всесоюзном съезде ревматологов (1971 г.) впервые были рассмотрены вопросы диагностики и лечения инфекционного неспецифического (ревматоидного) полиартрита, системных заболеваний соединительной ткани, обсуждалась классификация и номенклатура заболеваний суставов. Последний Всесоюзный съезд ревматологов с международным участием прошел в 1991 г. в г. Минске. С этого времени **ВНОР было переименовано в общественное объединение Общероссийская общественная организация «Ассоциация ревматологов России»**. Президентом АРР с этого времени и по 2001 г. была академик В.А. Насонова, с 2001 по 2005 гг. — профессор Р.М. Балабанова, с 2005 г. — академик РАН Е.Л. Насонов. Генеральными секретарями АРР в разные годы были Л.И. Алексеева, В.Н. Амирджанова, Т.В. Дубинина.

Под эгидой АРР в 1993 г. в Оренбурге был проведен I Съезд ревматологов АРР. В дальнейшем Съезды ревматологов проводились 1 раз в 4 года в разных городах Российской Федерации (II Съезд — в 1997 г. в г. Тула; III Съезд — в 2001 г. в г. Рязань; IV Съезд — в 2005 г. в г. Казань; V–VIII Съезды — в 2009, 2013, 2017 и 2021 гг. в г. Москва), в которых принимали участие большинство ревматологов нашей страны, врачи смежных специальностей, зарубежные коллеги. Между Съездами совместно с Институтом ревматологии АРР проводила международные конгрессы ревматологов.

С огромным успехом прошел IV Всероссийский съезд ревматологов в г. Казани, программа которого ох-

ватила широкий круг проблем, касающихся этиологии и патогенеза различных ревматических заболеваний, диагностики и современных методов лечения и профилактики. В работе съезда приняли участие 1046 различных специалистов — как ревматологов, так и врачей смежных специальностей из различных регионов страны, ближнего зарубежья, а также профессора Й. Калден (Германия), Р. Писпати (Индия), М. Матучи (Италия) и др.

В V съезде ревматологов России в Москве (2009) приняли участие зарубежные ученые из США, Великобритании, Австрии, Германии, Италии, Польши, Сербии, Франции, Венгрии, Болгарии. Основными вопросами, которые рассматривались на съезде, были новые технологии лабораторной и инструментальной диагностики ревматических болезней, социальные аспекты, современные стандарты лечения, детская ревматология, вопросы ревмоортопедии.

В это время для лечения ревматических заболеваний были специально разработаны инновационные генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) — моноклональные антитела и рекомбинантные белки, ингибирующие активность важнейших «провоспалительных» цитокинов и патологическую активацию Т- и В-лимфоцитов, участвующих в развитии иммуновоспалительного процесса. В дальнейшем широкое применение ГИБП позволило существенно улучшить результаты лечения и расширить представления о патогенетических механизмах, лежащих в основе этих заболеваний. Однако кардинальное улучшение прогноза было связано не только с внедрением инновационных лекарственных средств, но и с совершенствованием стратегии фармакотерапии ревматических болезней: стратегия базировалась на ранней диагностике, которая определяет возможность инициации очень ранней («окно возможности») активной тщательно контролируемой (tight control) противовоспалительной терапии, цель которой — максимально быстрое достижение ремиссии («лечение до достижения цели», treat-to-target). АРР включилась в выполнение этой международной инициативы вместе с ревматологами Европы сразу после ее создания в 2010 г. В этом отношении особую роль сыграли центры терапии ГИБП, созданные во всех субъектах Российской Федерации, а в дальнейшем — и работа Общероссийского регистра больных ревматоидным артритом.

Проблемы ранней диагностики заболеваний, сердечно-сосудистой патологии при ревматических заболеваниях, аутовоспалительных заболеваний у детей широко освещались на VI съезде ревматологов России (2013), собравшем 1199 участников, в том числе 69 — из стран СНГ, Германии, Великобритании, Италии, Сербии. На Съезде были рассмотрены 10-летние результаты программы «РАДИКАЛ» по раннему артриту, практическое внедрение программы «Лечение до достижения цели» (treat-to-target) при ревматоидном артрите, вопросы ранней диагностики спондилоартритов, современные аспекты диагностики и лечения системной красной волчанки и системной склеродермии, аутовоспалительные заболевания и синдромы у детей, малоинвазивные хирургические методы лечения ревматических заболеваний. Впервые широко обсуждались вопросы применения биоаналогов.

В декабре 2019 г. в Китайской Народной Республике появились случаи пневмонии неизвестной этиологии. В феврале 2020 г. Всемирная организация здравоохранения дала новой болезни название «коронавирусная болезнь 2019» (COVID-19, coronavirus disease 2019), а уже в начале марта

2020 г. объявила вспышку заболевания пандемией. В условиях эпидемического неблагополучия по COVID-19 перед специалистами здравоохранения были поставлены задачи, связанные не только с быстрой диагностикой и организацией медицинской помощи инфицированным больным, но и с переоценкой приоритетов в условиях ограниченного доступа к плановой терапии хронических заболеваний, переосмыслением дополнительных рисков, с которыми можно столкнуться при назначении иммуносупрессивного лечения и прогнозировании его долгосрочных последствий, профилактике заражения COVID-19. APP одна из первых в мире разработала рекомендации, связанные с пандемией COVID-19, разместив их на своем сайте еще до объявления локдауна. 24 апреля 2020 г. на онлайн-площадке организации состоялся Координационный совет «Проблемы коронавирусной инфекции (COVID-19) в ревматологии», посвященный вопросам профилактики, диагностики и лечения новой коронавирусной болезни у пациентов с иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями. Были обсуждены новые клинические и фундаментальные проблемы иммунопатологии заболеваний человека в период пандемии COVID-19, практические подходы к профилактике и диагностике, а также клинико-рентгенологические особенности поражения легких при COVID-19 и ревматических заболеваниях, проект рекомендаций APP «Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19) и иммуновоспалительные (аутоиммунные) ревматические заболевания», вопросы совершенствования оказания медицинской помощи пациентам с ревматическими заболеваниями во время пандемии COVID-19. В ходе совещания было подчеркнуто, что мировой и отечественный опыт свидетельствуют о высоком риске инфицирования COVID-19 и его более тяжелом течении при ревматических заболеваниях, чем в популяции. Более того, после COVID-19 отмечено нарастание числа «новых» ревматических заболеваний и развитие постковидного синдрома, патогенез которого связан с аутоиммунными механизмами, характерными для ревматических болезней.

VIII Съезд ревматологов, проходивший в 2021 г. в Москве, был посвящен мультидисциплинарным и междисциплинарным проблемам ревматологии, в первую очередь – обсуждению концепции иммунопатологии ревматических заболеваний и COVID-19, проблемам диагностики, фармакотерапии и вакцинации против SARS-CoV-2. Уникальность Съезда заключалась в том, что он проводился онлайн, но несмотря на трудности в организации, аудитория составила более 3 тысяч слушателей. Традиционно в нем приняли участие ведущие специалисты, которые развивают ревматологию в регионах. На секционных заседаниях велись диалоги ревматологов с кардиологами, дерматологами, неврологами. Привлекалось внимание к новым проблемам ревматологии, связанным с диагностикой антифосфолипидного синдрома, протекающего без классических и лабораторных проявлений, подходам к персонализированной терапии системной красной волчанки и безопасности терапии у беременных женщин, страдающих иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями.

Столь быстрое развитие научных достижений в ревматологии требовало более частого обсуждения полученных результатов, поэтому APP приняла решение проводить в промежутках между съездами Конгрессы и Форумы ревматологов в различных субъектах Федерации (Форум ревматологов Дальнего Востока (Хабаровск, Якутск); Российский Конгресс по остеопорозу (Екатеринбург); ежегодный Фо-

рум ревматологов Сибири (Новосибирск, Томск, Красноярск, Тюмень, Кемерово); Всероссийский Конгресс ревматологов (Ярославль); ежегодный Конгресс с международным участием «Дни ревматологии в Санкт-Петербурге» (Санкт-Петербург); ежегодный «Байкальский Форум по ревматологии» (Иркутск); научно-практические конференции Южного федерального округа (Ставрополь, Воронеж, Белгород, Северо-Кавказский регион, Крым); Общероссийские Конгрессы с международным участием «Дерматологические проблемы в ревматологии», «Проблемы аутоиммунитета и аутовоспаления в ревматологии» и т. д.

По инициативе APP и ее Президента Е.Л. Насонова в 2012 г. была создана **Евразийская Лига ревматологов (LEAR, League of EurAsian Rheumatologists)**, в которую вошли ведущие ревматологи России, Казахстана, Белоруссии, Молдавии, Узбекистана, Таджикистана, Армении, Azerbaijan и др. Совместно с ревматологами Казахстана в 2012 г. проведен I Евразийский конгресс ревматологов в г. Алматы, что способствовало укреплению и продолжению тесных научных и деловых контактов ревматологов стран СНГ. Первым Президентом Евразийской Лиги ревматологов был избран академик РАН Е.Л. Насонов, которого в 2014 г. сменил профессор Г.А. Тогизбаев. Организация и проведение I Евразийского Конгресса ревматологов в г. Алматы явилось очень важным событием для всех ревматологов СНГ. Профессор Г.А. Тогизбаев отметил, что «...несмотря на многочисленные трудности, которые мы пережили за последние десятилетия, нам удалось сохранить теплые дружеские отношения и научные связи. Поэтому ознакомление с состоянием ревматологической службы в наших республиках, достижениями в области научно-практической ревматологии поможет дальнейшему прогрессу в развитии данной области медицины». Программа Конгресса освещала как организационные проблемы, так и клинические аспекты, инновационные подходы к ранней диагностике и лечению ревматических заболеваний. В дальнейшем Евразийские конгрессы регулярно проводились в Москве под руководством академика Е.Л. Насонова. IV Евразийский Конгресс ревматологов 2018 г. стал особенным. В работе Конгресса приняли участие более 1000 специалистов-ревматологов из России и стран Ближнего и Дальнего Зарубежья. Как отметил Президент APP академик РАН Е.Л. Насонов, «...конгрессу придается очень важное значение, так как он проводится в юбилейный год, в год 60-летия Института ревматологии, который всегда был Институтом всесоюзного значения. В его работе приняли участие врачи, многие из которых прошли школу института ревматологии и стали ведущими специалистами в области ревматологии. В этом году отмечалось 95-летие со дня рождения основоположника Российской ревматологической школы, выдающегося клинициста академика Насоновой В.А., которая стояла у истоков создания института и более 30 лет возглавляла его».

В 2016 г. под руководством главного ревматолога Республики Беларусь Н.А. Мартусевич в г. Минске был проведен III Евразийский Конгресс ревматологов. В работе Конгресса приняли участие более 1000 делегатов из 13 стран – Белоруссии, России, Украины, Молдовы, Казахстана, Грузии, Кыргызстана, Таджикистана, Туркменистана, Узбекистана, Армении, Azerbaijan, Италии. Было организовано 23 секции, заслушано около 200 докладов, заседания проходили параллельно в 6 залах. Была подчеркнута важность и значимость Конгресса

для Республики Беларусь и стран СНГ, поскольку ревматология – это обширная область медицины, которая интегрирует знания многих разделов медицинской науки как терапевтической, так и хирургической направленности, включая иммунологию, кардиологию, онкологию, ортопедию и травматологию и др., а ревматологический пациент – это пациент с системным характером поражения, имеющий значительное число сопутствующих заболеваний и состояний. Основные направления работы Конгресса включали обсуждение проблем коморбидности и мультиморбидности в ревматологии; новых подходов к диагностике и лечению ревматоидного артрита; эффективной терапии ревматических заболеваний; аксиального спондилоартрита; остеоартроза; микрокристаллических артритов; системной красной волчанки и системной склеродермии. Огромный интерес вызвали вопросы, обсуждаемые на секциях ревмоортопедии, лабораторно-инструментальной диагностики ревматических заболеваний, боли, секции «В помощь практическому врачу», педиатрической секции. Итоги работы были подведены на закрытии Конгресса. Были вручены дипломы победителям постерной сессии, молодым ученым, подчеркнута значимость проведения Конгрессов LEAR для консолидации усилий ревматологов всех стран, обмена опытом и знаниями, расширения научных контактов, поддержки молодых ученых.

Очередной VII Евразийский Конгресс ревматологов пройдет в 2024 г. в Кыргызстане на озере Иссык-Куль под председательством нового Президента LEAR главного ревматолога республики Кыргызстан О.В. Лобаченко.

В все времена одной из основных задач АРР была работа по повышению квалификации врачей-ревматологов. В новых условиях, когда развитие медицины шагает семимильными шагами, стало очевидно, что концепция «образования на всю жизнь» должна быть пересмотрена. Повышение квалификации один раз в 5 лет на современном уровне развития ревматологии стало недостаточным, поэтому АРР была предложена модель «образования через всю жизнь», предусматривающая непрерывное медицинское образование, включающее участие ревматологов на очных и онлайн-циклах повышения квалификации врачей, семинарах, школах, конференциях, съездах и конгрессах. На сайте ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» создан портал образовательных программ по ревматологии, доступный всем ревматологам страны. Большая роль в процессе обучения придается журналам «Научно-практическая ревматология» и «Современная ревматология», входящим в перечень журналов ВАК для публикации работ кандидатских и докторских диссертаций, отдельные рубрики которых («Программа непрерывного последипломного образования», «Обзоры», «Лекции», «Наблюдения из практики») предназначены для обучения практических врачей.

С 2006 г. возобновлено регулярное проведение школ для молодых ревматологов, а с 2012 г. Всероссийская Школа ревматологов стала носить имя академика В.А. Насоновой. При поддержке АРР для врачей ежегодно проходят образовательные конференции «Салиховские чтения», «Насоновские чтения». Необходимость обмена опытом в преподавании ревматологии последние 10 лет объединяет преподавателей кафедр и крупнейших ученых-ревматологов страны на **профессорских Форумах**,

которые традиционно проводятся в г. Ярославле и являются площадкой для обсуждения актуальных вопросов преподавания ревматологии в вузах России, проблем последипломного образования. АРР активно поддерживает молодых ученых, направляя их на стажировки в ведущие зарубежные клиники и лаборатории, а также для участия в международных конгрессах.

В 2014 г под эгидой АРР была создана **Экспертная группа по изучению спондилоартритов (ЭкСпА)**, которая на протяжении следующих лет вела активную работу по улучшению знаний в области спондилоартритов и повышению качества оказания помощи больным, страдающим данными заболеваниями.

С 2010 г. АРР и ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» совместно с Министерством здравоохранения Российской Федерации проводят Совещания профильной комиссии Экспертного совета в сфере здравоохранения Российской Федерации по специальности «ревматология», на которых обсуждаются вопросы совершенствования оказания медицинской помощи больным ревматическими заболеваниями, новые классификации и критерии, используемые при осуществлении медико-социальной экспертизы граждан, развитие и выполнение международных программ, в том числе международной инициативы «*treat-to-target*», создание регистров больных ревматическими заболеваниями. На заседаниях профильной комиссии и Пленумах Правления АРР обсуждаются результаты клинических российских исследований ГИБП и позиции ведущих международных ревматологических сообществ в отношении биоэквивалентности, экстраполяции и взаимозаменяемости биоаналогов ГИБП, утверждаются разработанные клинические рекомендации и стандарты лечения, решаются организационные вопросы взаимодействия между пациентскими организациями и научным ревматологическим сообществом. В 2019 г была проведена большая работа по созданию профессионального стандарта «Врач-ревматолог», который был утвержден приказом Министерства труда и социальной защиты Российской Федерации от 29.01.2019 № 50н и активно используется работодателями при формировании кадровой политики и в управлении персоналом с учетом особенностей организации производства, труда и управления, а также при формировании образовательных программ в рамках освоения специальности «ревматология».

В настоящее время АРР, объединяя в своих рядах 2296 членов, среди которых не только ревматологи, но и врачи смежных специальностей: кардиологи, гастроэнтерологи, реабилитологи, травматологи-ортопеды, эндокринологи, неврологи, психиатры, – прилагает большие усилия по улучшению взаимодействия и взаимопонимания между врачами разных специальностей для успешного лечения наиболее сложных больных с ревматическими заболеваниями.

Одним из важнейших направлений работы АРР является тесное сотрудничество с пациентскими организациями. В течение последних 20 лет к проведению мероприятий АРР присоединяется общероссийская организация инвалидов – Ассоциация «Надежда», в течение последних 10 лет – межрегиональная благотворительная организация инвалидов «Общество взаимопомощи при болезни Бехтерева».

Особое место в деятельности АРР занимает международное сотрудничество с Европейским альянсом ревматологических ассоциаций, Американской коллегией ревматологов и практически всеми ассоциациями ревматологов Восточной и Западной Европы. В 1981 г. при активном участии АРР в Москве был проведен Европейский конгресс ревматологов, а академик В.А. Насонова с 1979 по 1981 г. была президентом Европейской противоревматической лиги. В разные годы в съездах ревматологов в качестве докладчиков принимали участие ведущие ревматологи мира, которые были президентами Европейской противоревматической лиги: V. Laine (1971–1973), H. Mathies (1983–1985), E. Munthe (1981–1983), B. Gomor (1991–1993), J. Smolen (2003–2005), F. Breedveld (2007–2009), M. Dougados (2011–2013), G.R. Burmester (2015–2017), Д. Алетаха (2021–2023) и многие другие.

Амирджанова В.Н. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5382-6357>
Балабанова Р.М. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1550-8213>
Алексеева Л.И. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7017-0898>
Дубинина Т.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1771-6246>
Насонов Е.Л. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1598-8360>

Сегодня АРР – одна из самых крупных и влиятельных общественных медицинских организаций в России, деятельность которой позволила сохранить и укрепить ревматологическую службу в стране, подготовить высококвалифицированные кадры, плодотворно и успешно работать на благо наших больных.

Прозрачность исследования

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

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

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

Подагра в истории человечества

М.С. Елисеев¹, Я.И. Кузьмина¹, Е.Л. Насонов^{1,2}

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» 115522, Российская Федерация, Москва, Каширское шоссе, 34а
²ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет) 119991, Российская Федерация, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology 115522, Russian Federation, Moscow, Kashirskoye Highway, 34A
²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health Care of the Russian Federation (Sechenov University) 119991, Russian Federation, Moscow, Trubetskaya str., 8, building 2

Контакты: Елисеев Максим Сергеевич, elicmax@yandex.ru
Contacts: Maxim Eliseev, elicmax@yandex.ru

Поступила 14.05.2024
Принята 14.05.2024

Подагра имеет самую богатую историю среди всех ревматических болезней. Название этого самого древнего из описанных заболеваний опорно-двигательного аппарата на протяжении долгого времени не только определяло факт поражения суставов, но и было синонимом сильнейшей боли, хотя сама болезнь намного старше человечества и берет свое начало с доисторических времен. С появлением человека на Земле подагра начинает влиять на исторический процесс и становится неотъемлемой его частью. Еще с давних времен было замечено, что подагрой часто страдали знаменитые короли, императоры, полководцы, адмиралы и философы, музыканты и художники, ученые и писатели. Причину заболевания видели в малоподвижном образе жизни, переедании, злоупотреблении вином при значительной умственной нагрузке. В настоящее время трудно представить наш мир без этого заболевания, столь тесно переплетющегося с историей человечества.

Ключевые слова: подагра; мочевая кислота; история медицины; история подагры

Для цитирования: Елисеев МС, Кузьмина ЯИ, Насонов ЕЛ. Подагра в истории человечества. *Научно-практическая ревматология*. 2024;62(3):254–261.

GOUT IN HISTORY OF HUMANITY

Maxim S. Eliseev¹, Yanina I. Kuzmina¹, Evgeny L. Nasonov^{1,2}

Gout has the richest history of all rheumatic diseases. The name of this most ancient of the described diseases of the musculoskeletal system for a long time not only determined the fact of damage to the joints, but was also synonymous with severe pain. Although the disease itself is much older than humanity and dates back to prehistoric times, it was with the advent of man on Earth that gout began to influence the historical process and became an integral part of it. Since ancient times, it was noticed that famous kings, emperors, generals, admirals and philosophers, musicians and artists, scientists and writers often suffered from gout. The cause of the disease was seen in a sedentary lifestyle, overeating, and abuse of wine with significant mental stress. And now it is difficult to imagine our world without this disease, which is so closely intertwined with the history of humanity.

Key words: gout, uric acid, history of medicine, history of gout

For citation: Eliseev MS, Kuzmina YaI, Nasonov EL. Gout in history of humanity. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2024;62(3):254–261 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2024-254-261

Подагра является одним из самых древних заболеваний у животных: первым живым существом, у которого была «диагностирована» подагра, является динозавр [1]. При раскопках костей тиранозавра (*Tyrannosaurus Rex*) были выявлены эпифизарные эрозии I и II плюсневых костей, которые по всем признакам соответствовали таковым при подагре. Что же касается человека, то, по одной из теорий сотворения мира и зарождения человечества, история появления человека разумного связана непосредственно с мочевой кислотой (МК). Согласно теории, формирование современных видов начинается в эпоху среднего миоцена, порядка 11–16 млн лет назад. На смену динозаврам пришли травоядные. Тогда же в период миоцена обилие растительности позволило травоядным становиться крупнее, а появление хищников, которые были быстрее и выносливее, позволило им завоевывать обширные пространства. Все это сопровождалось появлением одних и исчезновением других видов. В разгар этой борьбы за существование важным событием стало исчезновение у гоминид фермента уриказы. Предположительно, к этому привели три критические мутации в гене уриказы у непосредственного предка человека и у высших приматов в целом (шимпанзе и гориллы),

которые постепенно привели к потере энзима. Две из них — нонсенс-мутации (точечные мутации, приводящие к появлению стоп-кодона, кодирующего терминацию трансляции) с участием кодонов 33 и 187, а третья — сплайсинговая мутация в акцепторном участке экзон 3 [2, 3]. В результате этого промоторная часть гена полностью деградировала, и со временем закрепленные в ряду поколений мутации привели к тому, что для людей и некоторых других высших приматов уриказа была полностью потеряна. Возможно, это действительно знаковое событие в ревматологии: без него не было бы подагры — ключевого на протяжении тысячелетий для врачей планеты заболевания суставов, и ревматологи, врачи общей практики и хирурги потеряли бы значительную часть пациентов.

Существует гипотеза, что утрата уриказы нашими отдаленными предками (на сегодняшний день из высших млекопитающих только человек и человекообразные обезьяны лишены его) способствовала стимулированию работы мозга МК, концентрация которой за счет мутаций многократно возросла. В результате «допинговый» эффект МК мог быть причиной постепенной сапиенизации гоминид, а также повышения артериального давления и накопления жира

за счет метаболизма фруктозы, способствуя их выживанию в условиях изменяющегося климата в «ледниковые периоды» [4]. В 1981 г. В.N. Ames и соавт. [5] представили гипотезу, согласно которой именно МК в нормальной для человека концентрации, которая в несколько раз выше, чем у иных млекопитающих, является основным выработавшимся в процессе эволюции в организме приматов естественным антиоксидантом, пришедшим на смену «дефицитному» при смене климата витамину С. Это обеспечивало защиту от воздействия свободных радикалов, окислительного стресса, онкологической патологии и, как стало известно сейчас, развития деменции и нейродегенеративных заболеваний [5]. Расплатой за эти блага стала гиперурикемия и связанные с ней заболевания, первой в ряду которых стоит подагра.

Как характерно для многих исторически сложившихся медицинских терминов, суть подагрического процесса во многом открывает название заболевания. Термин происходит от греческого слова *podagra*, в переводе — «капкан для ног». Как острые зубья капкана моментально впиваются в плоть, так и внезапная сильнейшая боль овладевает несчастным в момент подагрического приступа, чаще всего поражая суставы стопы. Латинское название заболевания *gout* произошло от «*gutta*» (капля) и отражает представление о том, что оно является следствием постепенного злобного вливания (по капле).

Подагра была описана первой из всех ревматических нозологий. Египтяне определили подагру как отдельное заболевание не позже 2640 г. до н. э. (ссылки на нее имеются в самых ранних медицинских текстах), а самое раннее достоверное доказательство наличия у больного подагры было найдено в 1910 г., когда мумия человека была раскопана возле храма в Филе (Верхний Египет) [6]. Существуют два самых старых из известных донные фундаментальных медицинских манускриптов (папирус Эберса, датированный, как предполагается, как минимум XVI веком до нашей эры, и папирус Эдвина Смита, также относящийся к середине-концу II тысячелетия до нашей эры), но основанных на много более ранних материалах, известных с Древнего и даже Раннего царства, которые содержат как описание подагры, так и способы ее лечения. А автором папируса Смита считается отец медицины — Имхотеп.

Гиерон Сиракузский, страдавший подагрой тиран Сиракуз, благоволивший грекам и ценивший образованность, уже в V в. до н. э. знал о связи между камнями в мочевом пузыре и болезнью суставов. Чуть позже Гиппократ (около 460 г. до н. э. — около 370 г. до н. э.) описал основные клинические признаки заболевания, отметил взаимосвязь между малоподвижным образом жизни, излишествами в пище, винопитием и усилением сезонных приступов болезни, развитием заболевания после полового созревания у мужчин и наступления менопаузы у женщин, а также предположил влияние наследственности. Он же успешно использовал при лечении подагры растение Безвременник осенний (*Cólchicum autumnále*), произрастающее в Древней Колхиде и используемое в качестве слабительного средства или яда.

Подагра, вернее свинцовая подагра, рассматривается в качестве одной из причин падения Римской империи. Помимо огромного количества вина, потребляемого римлянами, пользование кухонной утварью из свинца могло наносить непоправимый вред, вызывая свинцовую инток-

сикацию. Свинец ингибировал канальцевую секрецию МК, и исследование скелетов римлян поддерживает концепцию пандемии свинцовой подагры среди аристократов Римской империи.

Одиозный царь Ирод Великий (73/74 г. до н. э. — 4 г. н. э.), назначенный римским сенатом управлять Иудеей, долгое время страдал и умер от болезни, симптомы которой вызывали множество слухов, нашедших отклик в произведениях искусства. Вдохновленный картиной Гюстава Моро «Саломея, танцующая перед Иродом», в 1893 г. Оскар Уайлд опубликовал пьесу «Саломея», долгое время запрещенную из-за вольной трактовки Библейской трагедии. Спустя дюжину лет состоялась премьера одноименной оперы Рихарда Штрауса, использовавшего для либретто текст Уайлда, где он изобразил Ирода в своей классической опере «Саломея». Оперный Ирод изображен истериком и психопатом, что полностью соотносится с реальным дошедшим до нас описанием его болезни, характеризующейся слабоумием, галлюцинациями, паранойей, алкоголизмом (из-за чрезмерного употребления императорского вина, содержащего огромные количества свинца), жестокостью, судорогами и бесплодием; в различных интерпретациях у него наблюдались спонтанные падения, озноб, дрожь, жажда, забывчивость, сонливость, которые, как результат тяжелого поражения почек и нервной системы, могут быть опосредованы хронической свинцовой интоксикацией и очень часто сопровождаются наличием «свинцовой» подагры [7]. Хотя эта теория не единственная, а подагра как таковая у правителя не упоминается, если она верна, то следует задаться вопросом, насколько иной могла бы быть история, если бы Ирод Великий был воздержан в винопитии?

Еще одна библейская легенда, напротив, рассказывает о чудесном исцелении подагры. Согласно римскому историку Прокопию, у правителя (топарха) Эдессы, включенной в начале I в. н. э. в состав Римской империи, Абгара, находившегося в преклонном возрасте, развился сильнейший приступ подагры [8]. Будучи ограниченным в способности передвигаться и мучимый нестерпимой болью, он повелел собрать наилучших лекарей со всей земли, искушенных в лечении подагры. Вскоре, однако, он разочаровался в их способностях, так как какого-либо действенного средства ими предложено не было, и мучения продолжались. Тогда же, прослышав о чудесном целителе из Иудеи Иисусе, он отправил к нему письмо, в котором умолял того покинуть Иудею и провести жизнь в Эдессе, рядом с собой. Ответное послание Иисуса, хоть и содержало отказ, объясняло его причину необходимостью свершить предначертанное, но сулило Абгару и полное исцеление, и защиту города от варваров. Получив ответ от Христа, Абгар освободился от страданий: по одной из версий, Христос отправил к нему ученика Фаддея, который наложил на Абгара руки и именем Иисуса «вылечил его без лекарств и трав...».

Однако на протяжении многих веков исследования при подагре ограничивались в основном описанием ее клинической картины, а само заболевание было предметом шуток и насмешек благодаря частому развитию «адовых» мук, испытываемых больным, у знати из-за порочного потребления вина и обжорства, о чем свидетельствует множество карикатур, героями которых были пациенты с подагрой (рис. 1). Поэтому часто подагру называют еще и «болезнью изобилия».



Рис. 1. Карикатура Генри Уильяма «Происхождение подагры» (1815 г.). На данной иллюстрации подагра представлена в виде демона, терзающего музыканта раскаленным металлом



Рис. 2. Гераклит (фрагмент фрески Рафаэля Санти «Афинская школа» (итал. *La Scuola d'Atene*), 1510–1511). Видны крупные подкожные образования в области коленных суставов, похожие на тофусы

Интересно также, что подагра оказала свое влияние и на искусство: страдания на лицах, изображенных на алтарной стене Сикстинской капеллы (фреска «Страшный суд») Микеланджело Буонаротти (1475–1564), одного из величайших художников итальянского Возрождения, — отображение собственных мучений автора, страдавшего подагрой и описавшего острый приступ боли в стопе в своих письмах [9]. Есть мнение, что фигура Гераклита на фреске «Афинская школа» Рафаэля Санти (1483–1520) — портрет Микеланджело, а узлы над коленными суставами Гераклита не иначе как подкожные тофусы (рис. 2). Как и в случае с римлянами, рацион гения, возможно, включал вино из свинцовой посуды, а другой вероятный путь интоксикации — наличие свинца в используемой художником краске. Однако все это остается гипотезой, тем более что описываемый Микеланджело приступ артрита произошел в 80-летнем возрасте, и многолетнее отравление свинцом плохо соотносится и с долголетием гения (он дожил до 89 лет, что для того времени было колоссальным сроком).

Известно, что подагру называют и болезнью королей. Очевидно, что исторические документы, содержащие жизнеописания венценосных семей и знати Средневековья, хотя и включают информацию об их возможных недугах, не являются медицинскими, а любая информация ограничена знаниями о болезнях многовековой давности. В этой связи максимально интересна объективная оценка, возможность которой, как ни парадоксально, стала реальной спустя сотни лет после смерти исследуемых. Весьма занимателен в этой связи «Проект Медичи», целью которого была реконструкция здоровья и образа жизни членов одной из самых влиятельных семей Италии эпохи Возрождения [10]. Несметные богатства семьи давали возможность, не занимая конкретных должностей, контролировать правительство, а покровительство науке и искусствам помогало творить Микеланджело, Леонардо да Винчи, Боттичелли, Галилею и Бенвенуто Челлини. В рамках проекта было изучено 15 захоронений семьи, включая 9 детей.

Результаты палеопатологического исследования дополнили богатые документальные архивы, которые были досконально изучены и опубликованы флорентийским врачом-историком Гаэтано Пьераччини в 1986 г. Эти прямые и косвенные источники были проанализированы с целью выяснить наличие заболеваний, которые рецидивировали из поколения в поколение аристократической семьи. Подагру в отношении Медичи можно было бы назвать семейной болезнью: сообщается о «подагре» у принадлежащих роду Козимо I (1519–1574), Фердинанда I (1549–1609), кардинала Карло (1596–1666), Лоренцо (1599–1648), Козимо II (1590–1621), кардинала Карло Джованни (1611–1663), принца Маттиса (1613–1667), кардиналов Леопольдо (1617–1675) и Франческо Марии (1660–1711). Наконец, Пьеро Медичи (1416–1469) носил прозвище «Подагрический». Но реальность могла быть несколько иной. Исследование обнаруженных скелетов продемонстрировало доказательства наличия артрита у Козимо Старшего (1389–1464), Пьеро «Подагрического», Козимо I, Великого герцога Тосканы, его сына Фердинанда I, третьего Великого герцога Тосканы и кардинала Карло Джованни. Наличие подагры не вызывало сомнений лишь у Фердинанда I, страдавшего, согласно историческим документам, подагрой с 33-летнего возраста вплоть до самой смерти. В 1582 г. он написал своему брату великому герцогу Франческо I, что он был прикован к кровати или стулу, потому что «...какой-то катар упал на левую ногу. Милостью Божией, пусть это не будет подагра...». В 1591 г. придворный врач Джулио Анджели точно описывает типичный приступ подагры у своего знаменитого пациента: «Вчера подагра начала щипать большой палец левой ноги великого князя, а затем продолжила быстро продвигаться вперед! За ночь палец ноги опух, воспалился и разболелся». Приступы описывали у Фердинанда I и позднее, но важно, что изучение скелета выявило характерные для подагры

повреждения левой стопы герцога той же локализации: кавитации, эрозии межфалангового сустава большого пальца стопы, дефект с частичным разрушением и субхондральным уплотнением околосуставной и суставной поверхности, а рентгенография – явный склеротический край, который затрагивал обе кости. Помимо высоковероятного наличия у него генетических предпосылок к развитию заболевания, ожирения, документально подтвержденного начиная с 41-летнего возраста, анализ стабильных изотопов углерода и азота скелета показал, что пищевой рацион Фердинанда был пресыщен мясом (об этом свидетельствовало высокое содержание азота, характерное для плотоядных животных) и морепродуктами (высокий уровень углерода). Этот изотопный профиль хорошо соотносится с упомянутыми приступами артрита, данными палеонтологического и рентгенологического обследования Фердинанда I. Интересно, что, помимо подагры, у него были выявлены признаки идиопатического гиперостоза скелета, который, как и подагра, ассоциируется с высоким социальным статусом, включая священнослужителей, ожирением, сахарным диабетом 2-го типа, потреблением большого количества мяса и рыбы [11]. Возможно, это предопределяет частое сочетание этих заболеваний [12]. Изменения, характерные для идиопатического гиперостоза скелета обнаружены и у других Медичи (Козимо Старшего и Козимо I), но не меньший интерес представляют совершенно иные случаи из истории этого семейства. Как показали исследования скелета, рентгенологические изменения и результаты генетического анализа у Козимо Старшего, Козимо I и даже Пьеро «Подагрического» они не были следствием подагры, а являлись проявлениями ревматоидного артрита (РА). Так, термин «подагра» в те времена объединял в себя едва ли не любые заболевания суставов, а о различиях между «подагрой» и «ревматизмом» стали упоминать лишь в XVII веке.

R. Vianucci и соавт. [13] сообщают о случае раннего начала подагры у Гвидобальдо I да Монтефельтро (1472–1508), третьего герцога Урбино из рода Монтефельтро. Скелетные останки Гвидобальдо и членов его семьи были эксгумированы в 2000 г. Результаты анализа останков были сопоставлены с известными фактами о семействе. Получив герцогскую корону в 10-летнем возрасте после смерти отца, герцога Федерико II (1422–1482), Гвидобальдо уже в юности освоил ремесло кондотьера (военачальника, возглавлявшего наемные отряды защитников городов, коммун и т. д.), но прославили его не множественные походы и сражения, а меценатство и, в частности, покровительство молодому Рафаэлю. Хотя никаких признаков поражения скелета у Гвидобальдо обнаружено не было, из текстовых источников известно, что приступы подагры стали возникать у него, начиная с 17-летнего возраста, у полностью здорового и крепкого физически юноши. Он пытался скрыть болезнь, занимался спортом, но начиная с 1499 г. подагра очень быстро прогрессировала, тяжелейшие приступы артрита происходили каждые три недели, а к концу жизни он уже не вставал с кровати даже в короткие периоды между приступами артрита. В 1506 г. опекаемый Гвидобальдо Рафаэль написал портрет своего покровителя, на котором при внимательном рассмотрении можно разглядеть отображенные художником небольшие тофусы в области конъюнктив. Помимо этого, у Гвидобальдо имелась эректильная дисфункция, которая, как известно, нередкий спутник подагры [14]. У его отца,



Рис. 3. Федерико да Монтефельтро с сыном Гвидобальдо (Педро Берругет, 1470–1480 гг.; Национальная Галерея Марке, Урбино). На картине отчетливо видны воспаленные суставы левой кисти и подкожные тофусы в области этих суставов

Федерико II, помимо литературных свидетельств о наличии подагры, были выявлены и костные изменения в первой левой плюсневой кости, соответствующие подагре. Характерная поза с вытянутой в положении сидя ногой на одном из его портретов указывает на вероятный артрит коленного сустава, а на другом видны подкожные тофусы и признаки артрита суставов левой кисти (рис. 3).

Изучение скелетов не ограничивается отдельными семьями. В рамках проекта «После чумы: здоровье и история в средневековом Кембридже» были проанализированы скелетные останки взрослых людей ($n=177$) периода классического/позднего Средневековья [15]. Были исследованы скелеты, захороненные на нескольких кладбищах. Из них 50 скелетов находились на приходском кладбище, где хоронили большинство горожан. Этот приход был смешанным в социально-экономическом отношении, но в основном более бедным, чем город в целом. Похороненные в больнице Св. Иоанна Богослова ($n=69$) представляли собой преимущественно воспитанников благотворительной больницы, а похороненные в монастыре августинцев ($n=21$) – духовенство и относительно богатых мирян. В могильнике, связанном с частной церковью в Черч-Энд в Черри-Хинтоне ($n=37$), напротив, хоронили сельскую бедноту. Исследование было ограничено взрослыми людьми (>18 лет на момент смерти), у которых присутствовала хотя бы одна первая плюсневая кость. В рамках анализа была тщательно исследована каждая суставная

поверхность, в том числе кистей и стоп. При выявлении литических изменений суставных поверхностей проводился дифференциальный диагноз. Соответствующие хронической тофусной подагре изменения были выявлены у 3% (6 из 177) лиц, похороненных в одном из трех могильников в Кембридже. Самый высокий уровень заболеваемости был выявлен у лиц, похороненных в монастыре августинцев (14%, 3 из 21: монахи – 2 из 11; богатые миряне – 1 из 10), за ними следовали похороненные в больнице Св. Иоанна (3%; 2 из 69) и приходской церкви Всех Святых у Замка (2%; 1 из 50). Ни у одного из тех, кто был похоронен на сельском приходском кладбище, признаков подагры не обнаружили. Это и другие схожие исследования установили, что реальная, а не литературная подагра была довольно частым недугом того времени, и вероятность ее приобретения действительно напрямую зависела от принадлежности к знати и духовенству.

Логично, что к подагре было приковано пристальное внимание врачей. Среди наиболее ярких, но редко упоминаемых работ, подробно описывающих этиологию, признаки, симптомы, эпидемиологию, лечение и профилактику этого недуга, – более чем тысячелетней давности медицинская 25-томная энциклопедия врача Разеса (865–925 гг. н. э.) иранского происхождения. Разес описал заболевание как состояние, при котором исходно поражается один сустав, чаще большой палец стопы, характеризуется его отеком и болью. Он предложил лечить заболевание как можно скорее, чтобы предотвратить развитие хронического артрита, при котором вовлекаются новые суставы, которые постепенно становятся жесткими и временами превращаются в каменистые структуры (тофусы), что соответствует современной концепции прогрессирования подагры [16]. Разес указал, что подагра реже встречается у женщин и детей по сравнению с мужчинами, а заболеваемость среди богатых людей значительно выше, чем среди других социально-экономических классов. Уже тогда он предполагал, что причиной болезни является аномальная жидкость, которая достигает суставов через кровообращение. Рамзес отмечал, что образ жизни и привычки, такие как обжорство, гиперактивность и употребление вина, могут усугублять боль, в некоторые сезоны, например весной и осенью, заболевание становится более тяжелым. Одним из лучших лекарств от подагры он считал Суранджан, средство на основе безвременника. Однако он указывал и на то, что применение Суранджана сопряжено с широким спектром побочных эффектов, включая желудочно-кишечные расстройства.

Интересно, что первое упоминание об использовании экстракта безвременника для лечения артритов восходит к уже упомянутому папирусу Эберса. Гиппократ связывал эффективность колхицина с его мощным слабительным действием, считая, что при этом происходит «очищение» организма. Использовал колхицин для лечения подагры и Клавдий Гален (129 – ок. 199–216 гг. н. э.). Гален лечил от подагры императора Луция Септимия Севера, облегчая его состояние также посредством диеты, гимнастики и радоновых омовений. Спустя несколько столетий появилось более предметное описание применения колхицина другим греческим врачом, Александром Траллесским (525–605 гг. н. э.). Его сочинение «Therapeutica» (одна из 12 глав посвящена подагре) имело большое влияние на развитие медицины в Византии и арабском мире. Он изучил множество вариантов применения экстракта

корнелуковиц *Colchicum variegata* (безвременник пестрый или луговой шафран), близкородственного безвременнику осеннему. Получаемый им экстракт он называл гемодактилем и рекомендовал его использование при приступе подагры: «больные избавляются от боли сразу, потому что это лекарство устраняет токсичный материал с фекалиями, и больной может ходить» [17]. Азий Амидский (502–572), еще один христианский врач из Византии, вероятно, был первым, кто ясно понял, что терапевтические эффекты колхицина не связаны с его действием на желудочно-кишечный тракт. Из-за узкого терапевтического окна и мощного слабительного эффекта использование колхицина в течение длительного времени было практически прекращено.

Период нового времени позволил нам постепенно накапливать знания о реальной природе подагры, и это происходило много быстрее, чем ранее. В 1679 г. Антони Ван Левенгук (1632–1723 гг.) зарисовывает кристаллы при просмотре содержимого подагрического тофуса при помощи созданного им же микроскопа. Он не может идентифицировать их и определить химическую структуру, однако это самые ранние зарегистрированные рисунки кристаллов уратов [18]. А с изобретением поляризационной микроскопии появилась возможность выявлять кристаллы моноурата натрия (МУН) в синовиальной жидкости и различных тканях. Так, например, в 2004 г. Валентина Александровна Насонова (1923–2011) впервые выявила отложения кристаллов МУН в биоптатах слизистой оболочки желудка [19].

Максимально точно описал клинику подагры Томас Сиденгам в своей работе «Трактат о подагре» (1624–1689), считающейся классической: «Жертва ложится спать и спит в хорошем здравии. Приблизительно в два часа утра он пробужден тяжелой болью в большом пальце ноги; реже – в пятке, лодыжке или своде стопы. Эта боль походит на боль при дислокации. <...> Он не может перенести вес постельного белья. <...> Ночь проведена в пятке и бесконечном изменении положения...» [20]. Сиденгам скептически относился к возможностям терапии, считая нереальным влиять на течение приступа артрита доступными тогда методами, включая средства местного применения и холод. Это относилось и к слабительным средствам. «Я уверенно утверждаю, что большая часть тех, кто предположительно умерли от подагры, умерли от медицинского вмешательства, а не от болезни...». Его авторитет был важным аргументом для подтверждения мнения о высокой опасности применения колхицина. Наиболее популярным средством лечения подагры тогда, да и, по сути, вплоть до середины XX века, начиная с греко-римского периода истории, было лечение природными минеральными водами (санаторно-курортное лечение) и изменение образа жизни. Например, адмирал Нельсон, которого во время армейской карьеры беспокоили частые мучительные приступы подагры, во время пребывания на Мальте, перейдя на диету, состоящую из молока, овощей и воды, через несколько месяцев после воздержания от любой животной пищи полностью избавился от приступов [21].

Спустя столетие, в 1776 г., шведский аптекарь и химик Карл Вильгельм Шееле (1742–1786) открыл МК, получив ее из камней в почках, а в 1797 г. английский ученый Уильям Хайд Волластон (1766–1828) выяснил, что мелоподобные отложения в подагрических узлах (тофусы) состоят из солей МК – урата натрия, что было принципиально важным для поиска причин подагры. Объектом исследования

стали тофусы собственного уха ученого [22]. Его дядя, Уильям Геберден (1710–1801), первым описал узелки на пальцах кистей, впоследствии названные в его честь, отметив, что они не являются проявлением подагры: «Что это за маленькие твердые бугорки размером с горошину, которые часто можно увидеть на пальцах, особенно немного ниже их вершины, возле сустава? Они не имеют никакой связи с подагрой, поскольку обнаруживаются у людей, никогда ею не болевших; они сохраняются на всю жизнь; и почти никогда не сопровождаются болью или склонностью к образованию язв, скорее некрасивы, чем неудобны, хотя они должны быть некоторым небольшим препятствием для свободного использования пальцев» [21]. Он же указывал на неэффективность водолечения при подагре.

Примерно в это же время вновь стали обращать внимание на колхицин. Личный врач императрицы Австрии Антон фон Штерку (1731–1803) проводил эксперименты на собаках для создания протоколов дозирования колхицина и применял его для лечения «водянки», используя слабый диуретический эффект. Но не врач, а коммерсант стал в итоге пионером пропаганды терапии подагры колхицином. Николас Хассон, придворный офицер короля Франции, с коммерческой целью разработал «секретное» средство от подагры «Eau Medicinale», главным ингредиентом которого был колхицин [23]. Среди потребителей средства было множество известных людей, в том числе Бенджамин Франклин (1706–1790), политический деятель, философ, писатель и ученый, увы, страдавший подагрой. Он с хорошим эффектом принимал «Eau Medicinale», и именно ему приписывают ввоз колхицина в Америку и популяризацию этого средства. Вскоре, в 1820 г., Пьер-Жозеф Пеллетье (1788–1842) и Жозеф Бьенэме Кавенту (1795–1877), французские химики и фармацевты, основатели химии алкалоидов, выделили колхицин.

В середине XIX в. английский терапевт Альфред Гаррод (1819–1907) показал, что основным патогенетическим фактором, обуславливающим развитие подагры, является повышенный уровень МК сыворотки крови и ее кристаллов [24, 25]. Не имея способа измерения уровня МК, он использовал придуманный им полуколичественный метод ее определения, опуская на 18–48 часов льняную нить в сыворотку крови. Образующиеся на нити кристаллы МК впоследствии можно было взвесить. Он высказал в дальнейшем подтвердившееся мнение о том, что кристаллы урата натрия не следствие, а причина подагрического воспаления. В 1899 г. немецким врачом Максом Фрейдвайлером был проведен опыт, показавший, что внутрисуставное введение кристаллов уратов натрия приводит к развитию артрита [26]. Результаты дальнейших исследований подтвердили, что подагра — единственная болезнь, для которой характерно образование состоящих из кристаллов МК тофусов. Так, в 1900 г. В. Хис обнаружил, что подкожное введение кристаллов МУН кроликам сопровождается образованием узелков с гистологическими характеристиками тофуса. Также Гаррод впервые дифференцировал подагру и РА, сделав первые шаги в направлении создания классификации ревматических болезней.

В 1882 г. химик Иван Яковлевич Горбачевский (1854–1942) синтезировал МК из глицина, а в 1891 г. предложил теорию образования МК непосредственно в организме, открыв фермент ксантиноксидазу, ключевой в синтезе МК. Это достижение имело огромное значение, поскольку в то время доминировала виталистическая теория, предполага-

ющая наличие в животных организмах нематериальной сверхъестественной силы, управляющей жизненными процессами. Согласно теории, вещества, свойственные живому организму, не могут быть получены искусственным путем вне его пределов. Ученый постулировал главенствующую роль МК в развитии подагры и заболеваний почек, а также высказал мысль, что нарушения при ее выведении из организма связаны с изменением метаболизма белков.

В начале XX в. (в 1913 г.) ученые Гарвардского университета Отто Фолин (1867–1934) и сотрудница возглавляемой им лаборатории Уилли Гловер Денис (1879–1929), одна из первых выдающихся женщин-биохимиков и физиологов, разрабатывают колориметрический метод определения концентрации МК в сыворотке крови, что позволило контролировать ее уровень у больных подагрой. С различными модификациями данный метод, при котором МК окрашивается в голубой цвет, соединяясь с реактивом, используется и сейчас, являясь основным в клинической практике. Его исследования явились важным этапом формирования концепции метаболизма белков, без которого синтез МК в организме невозможен.

В 1961 г. Даниель Маккарти и Джозеф Холландер подтвердили главенствующую роль кристаллов уратов в развитии подагрического воспаления, возбудив интерес к вопросу о диагностической ценности выявления кристаллов МУН в синовиальной жидкости, в том числе внутри макрофагов в результате фагоцитоза. Сегодня выявление кристаллов МУН в синовиальной жидкости или тофусах при поляризационной микроскопии — золотой стандарт диагностики подагры.

Однако когда поляризационная микроскопия по тем или иным причинам не помогает выявить кристаллы МУН в синовиальной жидкости, на помощь приходят другие методы диагностики. Наравне с сонографией для верификации диагноза подагры начал использоваться новый метод лучевой диагностики — двухэнергетическая компьютерная томография (ДЭКТ). В 1969 г. инженером-физиком Г.Н. Хаунсфилдом был создан первый компьютерный рентгеновский томограф, так называемый ЕМІ-сканер, а уже в 1972 г. совместно с J. Ambrose ими был представлен новый инструментальный метод диагностики — компьютерная томография (КТ) [27]. Спустя год после этого Г.Н. Хаунсфилдом впервые был описан метод ДЭКТ [28], который стал использоваться для изучения костно-мышечной системы в конце 70-х — начале 80-х гг. [29], но тогда его применение ограничивалось оценкой минеральной плотности костной ткани. Долгие годы ДЭКТ не имела широкого распространения в медицине из-за технологических ограничений, и только в 2006 г. впервые была применена единая система КТ с двумя источниками энергии и с двумя детекторами, которая является в настоящее время наиболее распространенной и используемой [30]. Впервые же ДЭКТ для диагностики тофусной подагры была применена в 2008 г. [31], а уже с 2010 г. используется как один из методов диагностики этого заболевания [32]. Однако до настоящего времени данных о возможности рутинного применения ДЭКТ в клинической практике весьма мало. По результатам исследования, проведенного на базе ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой в 2023 г., нами был проанализирован собственный опыт применения метода у пациентов с недифференцированным артритом, высоко подозрительным в отношении подагры, но с отрицательным результатом исследования синовиальной жидкости на кристаллы МУН. Мы наблюдали

20 пациентов, которым с диагностической целью была выполнена ДЭКТ. 13 пациентам с недифференцированным артритом была проведена ДЭКТ периферических суставов с целью диагностики подагры; 7 пациентам с установленным диагнозом подагры (на основании классификационных критериев подагры Американской коллегии ревматологов/Европейского альянса ревматологических ассоциаций (ACR/EULAR, American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology) 2015 г.) — для уточнения генеза поражения осевых суставов и позвоночника. С помощью ДЭКТ у 7 (54%) из 13 пациентов с недифференцированным артритом выявлены депозиты кристаллов МУН, что позволило верифицировать у них диагноз подагрического артрита. Во второй выборке у 6 (85%) из 7 пациентов выявлены признаки отложения МУН в осевых суставах и позвоночнике по ДЭКТ, что объяснило генез имеющихся жалоб и позволило поставить этим пациентам диагноз аксиальной подагры.

Не стояло на месте и лечение подагры. Прорывом, полностью изменившим прогноз заболевания, был синтез Роландом К. Робинсом (1926–1992) аллопуринола. Полученная молекула в ряду других была изучена совместно в лаборатории Гертрудой Белл Элайон (1918–1999) и Джорджем Хитчингсом (1905–1998) в 1956 г. в рамках глобальной работы, направленной на поиск противоопухолевых агентов и средств, усиливающих их действие. Ни в том, ни в другом препарат не преуспел, в отличие от доказанного впоследствии блестящего уратснижающего эффекта, благодаря которому с 1966 г. он используется в качестве основного лекарственного средства для снижения сывороточного уровня МК. Гертруда Белл Элайон и Джордж Хитчингс совместно с Джеймсом Уайтом Блеком (1924–2010) в 1988 г. получили Нобелевскую премию по физиологии и медицине «За открытие важных принципов

лекарственной терапии». К этому времени, начиная с 50-х и до 60-х годов прошлого века, были последовательно зарегистрированы несколько препаратов, обладающих урикозурическим действием (пробенецид, сульфинпиразон и бензбромарон), что также увеличило возможности терапии подагры.

История заболевания, безусловно, на этом не заканчивается. Последние десятилетия ознаменовались новыми открытиями в изучении генетических аспектов развития подагры, механизмов возникновения и купирования приступов артрита, открытием новых лекарственных препаратов и внедрением их в практику. Однако сегодня подагру можно назвать тем заболеванием, которое до сих пор связано с нашей историей. Невозможно даже предположить, как повлияло наличие подагры на судьбу, способности и мировоззрение таких людей, как Людвиг ван Бетховен, Исаак Ньютон, Петр I, Лев Николаевич Толстой, Уинстон Черчилль, Владимир Вольфович Жириновский и многих других известных личностей современности, и как это отразилось на нашей общей истории.

Статья подготовлена в рамках фундаментального научного исследования по теме № 1021051403074-2.

Прозрачность исследования

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

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Rothschild BM, Tanke D, Carpenter K. Tyrannosaurs suffered from gout. *Nature*. 1997;387(6631):357. doi: 10.1038/387357a0
- Kratzer JT, Lanaspá MA, Murphy MN, Cicerchi C, Graves CL, Tipton PA, et al. Evolutionary history and metabolic insights of ancient mammalian uricases. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2014;111(10):3763-3768. doi: 10.1073/pnas.1320393111
- Wu XW, Muzny DM, Lee CC, Caskey CT. Two independent mutational events in the loss of urate oxidase during hominoid evolution. *J Mol Evol*. 1992;34(1):78-84. doi: 10.1007/BF00163854
- Johnson RJ, Andrews P, Benner SA, Oliver W, Theodore E, Woodward award. The evolution of obesity: Insights from the mid-Miocene. *Trans Am Clin Climatol Assoc*. 2010;121:295-308.
- Ames BN, Cathcart R, Schwiers E, Hochstein P. Uric acid provides an antioxidant defense in humans against oxidant- and radical-caused aging and cancer: A hypothesis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1981;78(11):6858-6862. doi: 10.1073/pnas.78.11.6858
- Schwartz SA. Disease of distinction. *Explore (NY)*. 2006;2(6):515-519. doi: 10.1016/j.explore.2006.08.007
- Leatherwood C, Panush RS. Did King Herod suffer from a rheumatic disease? *Clin Rheumatol*. 2017;36(4):741-744. doi: 10.1007/s10067-017-3583-z
- Pinals RS. The tale of a city saved by gout and a letter from Jesus. *J Clin Rheum*. 2008;14(4):247-248. doi: 10.1097/rhu.0b013e318181b4ad
- Pinals RS, Schlesinger N. Did Michelangelo have gout? *J Clin Rheumatol*. 2015;21(7):364-367. doi: 10.1097/RHU.0000000000000301
- Fornaciari G, Giuffra V. The “gout of the Medici”: Making the modern diagnosis using paleopathology. *Gene*. 2013;528(1):46-50. doi: 10.1016/j.gene.2013.04.056
- Verlaan JJ, Oner FC, Maat GJ. Diffuse idiopathic skeletal hyperostosis in ancient clergymen. *Eur Spine J*. 2007;16(8):1129-1135. doi: 10.1007/s00586-007-0342-x.
- Littlejohn GO, Hall S. Diffuse idiopathic skeletal hyperostosis and new bone formation in male gouty subjects. A radiologic study. *Rheumatol Int*. 1982;2(2):83-86. doi: 10.1007/BF00541250
- Bianucci R, Perciaccante A, Appenzeller O. “From father to son”: Early onset gout in Guidobaldo I da Montefeltro, Duke of Urbino (1472–1508). *Eur J Internal Med*. 2016;36:e28-e30. doi: 10.1016/j.ejim.2016.07.018
- Liu YF, Wang HH, Geng YH, Han L, Tu SH, Chen JS, et al. Uncovering the potential mechanisms and effects of hyperuricemia and its associated diseases on male reproduction. *Reprod Sci*. 2024 Feb 20. doi: 10.1007/s43032-024-01453-7
- Dittmar JM, Mitchell PD, Jones PM, Mulder B, Inskip SA, Cessford C, et al. Gout and ‘Podagra’ in medieval Cambridge, England. *Int J Paleopathol*. 2021;33:170-181. doi: 10.1016/j.ijpp.2021.04.007
- Tabatabaei SM, Tabatabaei SM, Zamani MM, Sabetkish N, Roshani F. Rhazes viewpoints about causes, diagnosis, treatment and prognosis of gout. *J Med Ethics Hist Med*. 2012;(5):3.
- Hartung EF. History of the use of colchicum and related medicaments in gout: With suggestions for further research. *Ann Rheum Dis*. 1954;13:190-200.
- Pillinger MH, Rosenthal P, Abeles AM. Hyperuricemia and gout: New insights into pathogenesis and treatment. *Bull NYU Hosp Jt Dis*. 2007;65(3):215-221.
- Насонова ВА, Захарова ММ, Барскова ВГ, Каратеев АЕ, Федорова АА, Якунина ИА, и др. Выявление кристаллов моноурата натрия в биоптатах слизистой оболочки желудка

- у больных подагрой. *Терапевтический архив*. 2004;79(6):47–51. [Nasonova VA, Zakharova MM, Barskova VG, Karateev AE, Fedorova AA, Yakunina IA, et al. Detection of sodium monourate crystals in biopsies of gastric mucosa in gout patients. *Терапевтический архив*. 2004;79(6):47–51. (In Russ.)].
20. Sydenham T. The works of Thomas Sydenham, MD translated by R.G. Latham. Vol. II. London:Sydenham Society;1848.
 21. Nuki G. Treatment of crystal arthropathy – History and advances. *Rheum Dis Clin North Am*. 2006;32(2):333–357,vi. doi: 10.1016/j.rdc.2006.03.003
 22. Buchanan WW, Kean WF. William Heberden the elder (1710–1801): The compleat physician and sometime rheumatologist. *Clin Rheumatol*. 1987;6(2):251–263. doi: 10.1007/BF02201032
 23. Nerlekar N, Beale A, Harper RW. Colchicine – A short history of an ancient drug. *Med J Aust*. 2014;201(11):687–688.
 24. Garrod AB. The nature and treatment of gout and rheumatic gout. London:Walton and Maberly;1859.
 25. Storey GD. Alfred Baring Garrod (1819–1907). *Rheumatology (Oxford)*. 2001;40(10):1189–1190. doi: 10.1093/rheumatology/40.10.1189
 26. Brill JM, McCarty DJ. “Studies on the nature of gouty tophi” by Max Freudweiler, 1899. (An inflammatory response to injected sodium urate, 1899). AN abridged translation, with comments. *Ann Intern Med*. 1964;60:486–505. doi: 10.7326/0003-4819-60-3-486
 27. Ambrose J, Hounsfield G. Computerized transverse axial tomography. *Br J Radiol*. 1973;46(542):148–149.
 28. Hounsfield GN. Computerized transverse axial scanning (tomography). 1. Description of system. *Br J Radiol*. 1973;46(552):1016–1022. doi: 10.1259/0007-1285-46-552-1016
 29. Genant HK, Boyd D. Quantitative bone mineral analysis using dual energy computed tomography. *Invest Radiol*. 1977;12(6):545–551. doi: 10.1097/00004424-197711000-00015
 30. Flohr TG, McCollough CH, Bruder H, Petersilka M, Gruber K, Süß C, et al. First performance evaluation of a dual-source CT (DSCT) system. *Eur Radiol*. 2006;16(2):256–268. doi: 10.1007/s00330-005-2919-2
 31. Choi HK, Al-Arfaj AM, Eftekhari A, Munk PL, Shojania K, Reid G, et al. Dual energy computed tomography in tophaceous gout. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(10):1609–1612. doi: 10.1136/ard.2008.099713
 32. Nicolaou S, Yong-Hing CJ, Galea-Soler S, Hou DJ, Louis L, Munk P. Dual-energy CT as a potential new diagnostic tool in the management of gout in the acute setting. *Am J Roentgenol*. 2010;194(4):1072–1078. doi: 10.2214/AJR.09.2428

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

Кузьмина Я.И. ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-6138-9736>

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

Фармакотерапия аутоиммунных ревматических заболеваний — от моноклональных антител к CAR-T-клеткам: 20 лет спустя

Е.Л. Насонов^{1,2}, А.Г. Румянцев³, М.Ю. Самсонов^{2,4}

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» 115522, Российская Федерация, Москва, Каширское шоссе, 34а
²ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет)

³ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Минздрава России 117197, Российская Федерация, Москва, ул. Саморы Машела, 1
⁴АО «Р-ФАРМ» 119421, Российская Федерация, Москва, Ленинский проспект 111

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology 115522, Russian Federation, Moscow, Kashirskoye Highway, 34A
²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health Care of the Russian Federation (Sechenov University) 119991, Russian Federation, Moscow, Trubetskaya str., 8, building 2

³ Dmitry Rogachev National Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology 117197, Russian Federation, Moscow, Samory Mashela str., 1



Насонов Е.Л. — доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, научный руководитель ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой; профессор кафедры внутренних, профессиональных болезней и ревматологии ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет)



Румянцев А.Г. — доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, Президент ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава России»



Самсонов М.Ю. — кандидат медицинских наук, доцент кафедры фармакологии ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет); медицинский директор АО «Р-Фарм»

Аутоиммунитет — патологический процесс, связанный с нарушением иммунологической толерантности к нормальным структурным компонентам организма (аутоантигенам), который ассоциируется с преобладанием активации приобретенного (адаптивного) иммунитета и проявляется гиперпродукцией аутоантител. Системные аутоиммунные ревматические заболевания (САРЗ) относятся к числу наиболее частых и тяжелых нозологических форм этой патологии, связанной с аутоиммунитетом. Проблемы фармакотерапии САРЗ являются предметом интенсивных исследований. В начале XXI века для лечения ревматоидного артрита разработано более 20 генно-инженерных биологических препаратов — моноклональные антитела и рекомбинантные белки, — позволяющих контролировать воспаление, связанное с гиперпродукцией «провоспалительных» цитокинов, применение которых позволило кардинально улучшить результаты фармакотерапии. Однако изучению возможностей фармакотерапии, направленной на селективное подавление «аутоиммунного» компонента патогенеза САРЗ, связанного с неконтролируемой активацией В-клеток и восстановлением иммунологической толерантности к аутоантигенам, посвящено значительно меньше исследований. В спектре препаратов, механизм действия которых связан с подавлением патологической активации В-клеток, ведущее место занимает ритуксимаб (РТМ). Примечательно, что 20 лет назад (в 2004 г.) группа исследователей под руководством профессора J.C. Edwards впервые продемонстрировала эффективность РТМ у пациентов с ревматоидным артритом, и данный препарат вскоре был с успехом репозиционирован для лечения широкого круга САРЗ. Крупное достижение фармакотерапии САРЗ связано с применением CAR (chimeric antigen receptor) Т-клеточной терапии, разработанной для лечения рефрактерных гематологических опухолей. Основным компонентом CAR-Т-клеток является генно-инженерный Т-клеточный рецептор, распознающий антиген-мишень без участия главного комплекса гистосовместимости. Хотя и немногочисленные, но чрезвычайно впечатляющие данные, касающиеся высокой частоты достижения ремиссии, получены в процессе адаптации CD19 CAR-Т-клеточной терапии для лечения пациентов с тяжелым течением системной красной волчанки (СКВ) и других САРЗ, рефрактерных к стандартным иммуносупрессивным препаратам. В статье обсуждаются результаты применения CAR-Т-клеточной терапии при СКВ и других САРЗ и перспективы дальнейших исследований.

Ключевые слова: системные аутоиммунные ревматические заболевания, ритуксимаб, анти-В-клеточная терапия, CAR-Т-клеточная терапия

4R-Pharm, JSC
119421, Russian
Federation, Moscow,
Leninsky avenue, 111

Контакты: Насонов
Евгений Львович,
nasonov@irramn.ru

Contacts:
Contacts:
Evgeny Nasonov,
nasonov@irramn.ru

Поступила 10.04.2024
Принята 16.04.2024

Для цитирования: Насонов ЕЛ, Румянцев АГ, Самсонов МЮ. Фармакотерапия аутоиммунных ревматических заболеваний — от моноклональных антител к CAR-T-клеткам: 20 лет спустя. *Научно-практическая ревматология*. 2024;62(3):262–279.

PHARMACOTHERAPY OF AUTOIMMUNE RHEUMATIC DISEASES FROM MONOCLONAL ANTIBODIES TO CAR T CELLS: 20 YEARS LATER

Evgeny L. Nasonov^{1,2}, Alexander G. Romyantsev³, Mikhail Yu. Samsonov^{2,4}

Autoimmunity is a pathological process associated with a violation of immunological tolerance to normal structural components of the body (autoantigens), associated with the predominance of active (adaptive) immunity and manifested by hyperproduction of autoantibodies. Systemic autoimmune rheumatic diseases (SARDs) are among the most common and severe nosological forms of this pathology associated with autoimmunity. Problems of pharmacotherapy of SARDs are the subject of intensive research. At the beginning of the 21st century, more than 20 biologic agents were developed for the treatment of rheumatoid arthritis — monoclonal antibodies (mAbs) and recombinant proteins that control inflammation associated with the overproduction of “pro-inflammatory” cytokines, the use of which has dramatically improved the results of pharmacotherapy. However, much less research has been devoted to studying the possibilities of pharmacotherapy aimed at selective suppression of the “autoimmune” component of the pathogenesis of SARDs associated with uncontrolled activation of B cells and restoration of immunological tolerance to autoantigens. In the spectrum of drugs whose mechanism of action is associated with the suppression of pathological activation of B cells, the leading place is occupied by rituximab (RTM). It is noteworthy that 20 years ago (2004), a group of researchers led by prof. J.C. Edwards first demonstrated the effectiveness of RTM in patients with RA, which was soon successfully repositioned to treat a wide range of SARDs. A major achievement in the pharmacotherapy of SARDs is associated with the use of CAR (chimeric antigen receptor) T cell therapy, developed for the treatment of refractory hematological tumors. The main component of CART-cells is a genetically engineered T-cell receptor that recognizes the target antigen without the participation of the major histocompatibility complex. Although limited, extremely impressive data regarding high remission rates have been obtained by adapting CD19 CART-cell therapy to treat patients with severe systemic lupus erythematosus (SLE) and other SARDs refractory to standard immunosuppressive medications. The article discusses the results of the use of CART-cell therapy in SLE and other SARDs and prospects for further research.

Key words: systemic autoimmune rheumatic diseases, rituximab, anti-B cell therapy, CART-cells therapy

For citation: Nasonov EL, Romyantsev AG, Samsonov MYu. Pharmacotherapy of autoimmune rheumatic diseases — from monoclonal antibodies to CAR T cells: 20 years later. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2024;62(3):262–279 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2024-262-279

Введение

Аутоиммунитет — патологический процесс, связанный с нарушением иммунологической толерантности к нормальным структурным компонентам организма (аутоантигенам), который ассоциируется с преобладанием активации приобретенного (адаптивного) иммунитета и проявляется гиперпродукцией аутоантител [1, 2]. Аутоиммунные заболевания включают более 140 нозологических форм, представленных во всех разделах клинической медицины [3]. В течение последнего десятилетия отмечена тенденция к нарастанию частоты аутоиммунной патологии в популяции [4], которая составляет 10,2% (13,1% у женщин и 7,4% у мужчин) [5] и является ведущей причиной преждевременной летальности у женщин моложе 65 лет [6, 7]. Такие иммуновоспалительные ревматические заболевания (ИВРЗ), как ревматоидный артрит (РА), системная красная волчанка (СКВ), антифосфолипидный синдром (АФС), системная склеродермия (ССД), синдром Шегрена (СШ), системные васкулиты, связанные с синтезом антинейтрофильных цитоплазматических антител (СВ-АНЦА), аутоиммунные миопатии (АИМ), определяются как системные аутоиммунные ревматические заболевания (САРЗ) [8, 9] и относятся к числу наиболее частых и тяжелых нозологических форм этой патологии.

Нарушения В-клеточного иммунного ответа, занимающие центральное место в патогенезе САРЗ, связаны с гиперпродукцией аутоантител, иммунных комплексов (ИК), провоспалительных и иммунорегуляторных цитокинов, участием в презентации аутоантигенов Т-клеткам [10–12] и условно подразделяются на антитело-зависимые, антитело-независимые и иммунорегуляторные (табл. 1).

В-клетки экспрессируют активационные (В-клеточные и Toll-подобные рецепторы, рецепторы цитокинов, CD19 (cluster of differentiation), CD40 и др.) и ингибиторные (низкоафинные Iγ Fc, CD22, programmed cell death 1 и др.) рецепторы, определяющиеся как иммунные «контрольные точки», регулирующие процессы активации и экспансии В-клеток [13]. По экспрессии CD и изотипов иммуноглобулинов В-клетки в периферической крови подразделяются на несколько субтипов: «переходные» (transitional) В-клетки; наивные В-клетки (IgD⁺CD27⁻); непереключенные (unswitched) В-клетки-памяти (IgD⁺CD27⁺); переключенные (switched) В-клетки-памяти (IgD⁻CD27⁺); В-клетки с «двойной негативностью» (IgD⁻CD27⁻); В-регуляторные (рег) клетки; антитело-секретирующие клетки, включая плазмбласты (ПБ) и плазматические клетки (ПК). Характерной чертой САРЗ являются

Таблица 1. Функция В-клеток при аутоиммунных заболеваниях

Антитело-зависимые	Антитело-независимые	Иммунорегуляторные
Плазматические клетки	Активированные В-клетки	Переходные/регуляторные В-клетки
Активация миелоидных клеток	Синтез цитокинов	Регуляция синтеза цитокинов
Активация комплемента	Презентация антигенов	Экспансия Т-регуляторных клеток
Клиренс антигенов	Костимуляция Т-клеток	Ингибция эффекторной функции Т-клеток
Антитело-зависимый лизис клеток	Поляризация Т-клеток	Супрессия плазмацитоидных дендритных клеток
Активация остеокластов	Лимфоидный неогенез	
Боль		
Регуляция активности цитокинов		

нарушения метаболизма и сигнализации В-клеток, приводящие к дефектам Врег-клеток [14], Трег-клеток, фолликулярных Т-хелперных клеток [15], образование ассоциированных с возрастом В-клеток (age-associated B cells) [16], нарушение взаимодействия В-клеток и Т-клеток (периферических Т-хелперных клеток) в лимфоидных органах и в зоне воспаления с образованием эктопических лимфоидных структур. При тяжелом течении САРЗ (в первую очередь СКВ) наблюдается активация экстрафолликулярного (ЭФ) пути В-клеточного иммунного ответа, проявляющаяся экспансией В-клеток с «двойной негативностью» [17].

Характерным проявлением аутоиммунитета является гиперпродукция аутоантител, которые подразделяются на две основные категории: естественные (natural) аутоантитела, присутствующие в сыворотках здоровых людей, уровень и частота которых нарастает с возрастом и у лиц женского пола [18, 19], и потенциально «патогенные» аутоантитела, участвующие в развитии воспаления [20, 21]. «Естественные» аутоантитела, связываясь с белками микроорганизмов, функционируют как первая линия защиты против инфекций, способствуют формированию В-клеточного репертуара и поддержанию иммунного гомеостаза. Патогенный потенциал аутоантител определяется следующими основными механизмами: стимуляция гормональных рецепторов, имитирующая эффекты гормонов; блокирование

нейрональной трансмиссии; индукция клеточного лизиса и воспаления, связанного с нарушением клеточной сигнализации, блокированием активности цитокинов; активация свертывания крови и нейтрофилов, приводящая к развитию тромбовоспаления (иммунотромбоз); образование ИК, индуцирующих комплемент-зависимое тканевое воспаление, Fc-рецептор зависимую активацию клеток иммунной системы [9, 22] и синтез интерферона (ИФН) типа I.

Эволюция аутоиммунной патологии включает несколько фаз [23–25]: генетическая предрасположенность; латентный («доброкачественный») аутоиммунитет; «пре-клинический» аутоиммунитет (период, в течение которого гиперпродукция аутоантител не сопровождается развитием клинических проявлений заболевания); развернутое аутоиммунное заболевание; «пост-клинический» аутоиммунитет, связанный с необратимым повреждением органов-мишеней. Эволюцию аутоиммунной патологии от преклинической к развернутой клинической стадии ассоциируется с трансформацией функциональной активности аутоантител от «защитной» к «патогенной». Изучение природы этого процесса имеет важное значение для расшифровки механизмов, ведущих к потере периферической иммунологической толерантности к аутоантигенам [26]. Характеристика САРЗ, связанных с активацией В-клеточного иммунитета, представлена в таблице 2.

Таблица 2. Общая характеристика системных аутоиммунных ревматических заболеваний, связанных с активацией В-клеточного иммунитета

Заболевания	Основные аутоантигены (локализация)	Основные аутоантитела	Связь с клиническим фенотипом	Эффективность деплеции В-клеток
Ревматоидный артрит	ПТМ-белки (сустав, слизистые оболочки)	РФ Анти-ПТМ	+ (системные проявления)	+
Системная красная волчанка	Нуклеиновые кислоты, белки (ядро, цитоплазма)	Анти-ДНК Анти-Sm Другие	Волчаночный нефрит	+
Антифосфолипидный синдром	ФЛ, ФЛ-связывающие белки (кровеносное русло, ЭК)	аФЛ ВА анти-β2ГПИ	Риск тромбозов	+
Системная склеродермия	Внутриклеточные ферменты	Анти-ТПЗ I Анти-РНК полимеразы I	Легочный фиброз	+
Аутоиммунные миопатии	Внутриклеточные ферменты	Анти-РНК синтазы Анти-SRP Анти-MDA5	Легочный фиброз	+
Синдром Шегрена	Нуклеиновые кислоты, белки	Анти-Ro/SSA Анти-La/SSB	Не установлена	+
СВ-АНЦА	Внутриклеточные ферменты	Анти-ППЗ Анти-МПО	Не установлена	+

Примечание: ПТМ – посттрансляционно модифицированные белки; РФ – ревматоидный фактор; ФЛ – фосфолипиды; аФЛ – антитела к фосфолипидам; ВА – волчаночный антикоагулянт; β2ГПИ – β2 гликопротеин I; ТПЗ – топоизомераза; SRP – signal recognition particle; MDA – melanoma differentiation-associated gene 5; ППЗ – протеиназа 3; МПО – миелопероксидаза; СВ-АНЦА – системные васкулиты, связанные с синтезом антинейтрофильных цитоплазматических антител

2. Анти-В-клеточная терапия системных аутоиммунных ревматических заболеваний

Подходы к лечению ИВРЗ в целом и САРЗ в частности являются предметом интенсивных исследований и до недавнего времени основывались на применении неспецифической противовоспалительной терапии, включавшей глюкокортикоиды (ГК) и иммуносупрессивные (цитотоксические) препараты, которая, однако, недостаточно эффективна у половины пациентов и часто ассоциируется с развитием тяжелых нежелательных лекарственных реакций (НЛР). В начале XXI века для лечения ИВРЗ, в первую очередь РА, анкилозирующего спондилита и псориатического артрита, разработано более 20 генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) – моноклональные антитела (МАТ) и рекомбинантные белки, – позволяющих контролировать цитокин-индуцированное воспаление, применение которых позволило кардинально улучшить прогноз у пациентов с этими заболеваниями [27–34]. Однако изучению возможностей фармакотерапии, направленных на селективное подавление «аутоиммунного» В-клеточного компонента патогенеза САРЗ, посвящено значительно меньше исследований [35, 36]. Кроме того, некоторые ГИБП, например ингибиторы фактора некроза опухоли (ФНО) α, могут индуцировать развитие аутоиммунной патологии.

2.1. Моноклональные антитела к CD20

В спектре препаратов, механизм действия которых связан с подавлением патологической активации В-клеток, ведущее место занимает ритуксимаб (РТМ) – химерные МАТ к трансмембранному В-клеточному белку CD20 [37–40], индуцирующие деплецию (истощение) В-клеток. РТМ применяется в онкологии с 1997 г. для лечения В-клеточной фолликулярной не-Ходжкинской лимфомы (НХЛ) и является первым МАТ, внедренным в клиническую практику для лечения заболеваний человека. Примечательно, что 20 лет назад (в 2004 г.) Джонатан Эдвардс (Jonathan Edwards) впервые продемонстрировали эффективность РТМ у пациентов с РА, который вскоре был с успехом репозиционирован для лечения широкого круга САРЗ [41].

Выбор CD20 в качестве мишени для МАТ связан с особенностями дифференцировки В-клеток, которые в процессе созревания проходят несколько стадий, характеризующихся экспрессией определенных мембранных белков (табл. 3).

CD20 участвует в регуляции внутриклеточной концентрации Ca²⁺ (инфлюкс ионов Ca²⁺ через клеточную мембрану), контролирующей активацию В-клеток. Экспрессия CD20 наблюдается на мембране «ранних» и зрелых В-клеток и отсутствует на стволовых, «ранних» пре-В-клетках и плазматических клетках (ПК). Применение РТМ не отменяет регенерацию «новых» В-клеток и не влияет на синтез естественных антител. CD20 не высвобождается с мембраны В-клеток и отсутствует в циркулирующей (растворимой) форме, которая потенциально могла бы препятствовать взаимодействию РТМ с В-клетками. РТМ индуцирует пространственную реорганизацию CD20, приводящую к деплеции В-клеток, которая реализуется за счет трех взаимосвязанных механизмов: каспазозависимый и каспазозависимый апоптоз; комплемент-зависимая цитотоксичность (КЗЦ), связанная с формированием мембрано-атакующего комплекса, вызывающего лизис клеток; антитело-зависимая клеточная цитотоксичность (АЗКЦ), индуцируемая при связывании РТМ с FcγRIII естественных киллерных (ЕК) клеток, приводящая к высвобождению перфорина и гранзима В, образующих поры в мембране В-клеток, и FcγR-зависимой активацией макрофагов. Эффекты РТМ в отношении В-клеточного иммунитета опосредованы модуляцией антиген-презентирующей функции В-клеток, подавлением синтеза «провоспалительных» цитокинов (интерлейкин (ИЛ) 6, ФНО-α и др.) и «патогенных» аутоантител, лимфогенеза, восстановлением функциональной активности Трег, нормализацией гликозилирования Fc- и Fab-фрагментов IgG в направлении «антивоспалительного» потенциала аутоантител и др. Независимо от формы аутоиммунной патологии введение РТМ приводит к почти полной (>90%) деплеции В-клеток в циркуляции. После инфузии РТМ уровень В-клеток восстанавливается в течение 6–10 месяцев; скорость и выраженность этого процесса, определяющего клиническую эффективность терапии, существенно варьирует у пациентов и при различных аутоиммунных заболеваниях.

РТМ зарегистрирован для лечения РА, АНЦА-СВ и вульгарной пузырчатки, классифицируется как анти-В-клеточный препарат «первого поколения». В то же время РТМ применяется для лечения (off-label) более 200 аутоиммунных заболеваний (по более чем 100 показаниям), представленных в 17 медицинских специальностях [42]. Предварительные показания для терапии РТМ при САРЗ суммированы в таблице 4.

Таблица 3. Мембранные маркеры В-клеток в процессе дифференцировки

Маркеры	Про-В-клетки	Пре-В-клетки	Незрелые В-клетки	Зрелые В-клетки	В-клетки памяти	Плазмабласты	ПК	Мишень
CD19	+	+	+	+	+	+	–	В-клетки
CD20	–	+	+	+	+	–	–	В-клетки
CD22	–	–	+	+	+	–	–	В-клетки
BCMA	–	–	–	–	+	+	+	ПК
CD38	–	–	–	–	+	+	+	ПК
CD138 (синдекан-1)	–	–	–	–	–	–	+	ПК

Примечание: ПК – плазматические клетки; CD – cluster of differentiation; BCMA – B-cell maturation antigen

Таблица 4. Показания для применения ритуксимаба при системных аутоиммунных ревматических заболеваниях [32, 39, 43]

Рекомендации	Уровень доказательности	Ранг рекомендации
Ревматоидный артрит: регистрация [44, 45]		
• Недостаточная эффективность терапии метотрексатом и другими БВП	1	A
Системная красная волчанка: off-label [46]		
Первая линия терапии		
• Очень высокая активность (SLEDAI>20 или BILAG>3a)	2a	B
• Тяжелая анемия или тромбоцитопения	4	C
• Волчаночный нефрит (IV класс, «полулуния» и/или ХПН (СКФ<60 мл/мин/1,73 м ²))	4	C
• Тяжелое поражение ЦНС	4	C
Вторая линия		
• Персистирующая активность или частые обострения в течение 1 года	2a	C
АФС: off-label [47–49]		
• АФС с тяжелой тромбоцитопенией	2b	B
• Катастрофический АФС	2b	D
Синдром Шегрена: off-label [50, 51]		
• Тяжелые системные проявления (периферическая нейропатия, поражение ЦНС, криоглобулинемический васкулит), риск развития лимфомы	4	C
Системная склеродермия: off-label		
• Интерстициальный легочный фиброз	2b	B
АНЦА-СВ: регистрация [52, 53]		
• Поражение жизненно важных органов, поддержание ремиссии	1	A
Аутоиммунные миопатии: off-label [54, 55]		
• Интерстициальный легочный фиброз	2b	B

Примечание: БВП – базисные противовоспалительные препараты; SLEDAI – Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index; BILAG – British Isles Lupus Assessment Group; ХПН – хроническая почечная недостаточность; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; АФС – антифосфолипидный синдром; ЦНС – центральная нервная система; СВ-АНЦА – системные васкулиты, связанные с синтезом антинейтрофильных цитоплазматических антител

Лечение РТМ приводит к снижению титров аутоантител при СКВ (антитела к ДНК и С1q) [56–59], РА (ревматоидные факторы, антитела к виментину), в меньшей степени – антител к другим цитруллиновым белкам (АЦБ) [60–62], при системных васкулитах (АНЦА) [63], ССД (антитела к топоизомеразе I) [64, 65]. Клиническая эффективность терапии РТМ при САРЗ в определенной степени коррелирует с выраженностью деплеции В-клеток [66]. При РА предиктором эффективности терапии РТМ является увеличение концентрации АЦБ [67], а недостаточная эффективность (наблюдается у 30–50% пациентов с РА) ассоциируется с неполной деплецией В-клеток, репопуляцией переключенных В-клеток памяти (IgD⁺CD27⁺), увеличением базальной концентрации ИЛ-6 и гиперэкспрессией генов, ассоциирующихся с ИФН типа I (интерфероновый автограф) [68]. При РА при анализе экспрессии генов в синовиальных биопатах с использованием секвенирования тотальной РНК (bulk RNA-seq) выявлена связь между «пауци-иммунным» (обедненный иммунными клетками) фенотипом и неэффективностью терапии РТМ [69]. При СКВ ассоциации между лабораторными биомаркерами и эффективностью РТМ выявлено не было [70]. По данным рандомизированного плацебо-контролируемого исследования (РПКИ) PRAIRI (Prevention of clinically manifest Rheumatoid Arthritis by B cell directed therapy in the earliest phase of the disease), однократная инфузия РТМ пациентам с артралгиями и положительными результатами определения АЦБ замедляет развитие РА [71]. Примечательно, что у мышей со спонтанно развивающимся волчаночноподобным заболеванием деплеция В-клеток в «преаутоиммунный» период болезни оказывает глобальное нормализующее

влияние на нарушенный иммунный гомеостаз и замедляет развитие системного аутоиммунитета [72].

Наряду с РТМ разработаны гуманизированные и полностью человеческие мАТ к CD20 «второго поколения» (окрелизумаб, офатумумаб, велтузумаб) и «третьего поколения» (обинутузумаб), обладающие низкой иммуногенностью и длительным периодом полувыведения, что обеспечивает более выраженную по сравнению с РТМ деплецию В-клеток [73]. По механизму деплеции В-клеток мАТ к CD20 условно подразделяются на две основные категории – тип I и тип II. мАТ типа I (РТМ, окрелизумаб и офатумумаб) связываются с CD20, локализованным в липидных рафтах (микродомены плазматической мембраны клеток, обогащенные гликофинголипидами и холестерином) и С1q-компонентом комплемента, индуцируют КЗЦ и в меньшей степени – АЗКЦ. Напротив, мАТ типа II взаимодействуют с участком CD20, который находится вне липидного рафта, плохо связываются с С1q, но являются сильными «индукторами» клеточного апоптоза. Обинутузумаб (гуманизированные мАТ к CD20) содержит гликированный участок в Fc-фрагменте мАТ, обладающий высокой афинностью к FcγRIII, экспрессирующимся на мембране ЕК-клеток, макрофагов, нейтрофилов, что обеспечивает более выраженную элиминацию В-клеток. Примечательно, что окрелизумаб и офатумумаб эффективны у пациентов с СКВ, у которых ранее имело место развитие аллергических реакций или резистентность к РТМ [74, 75].

При оценке эффективности анти-В-клеточной терапии при СКВ и других САРЗ необходимо принимать во внимание патогенетическое значение В-клеток, не связанное с синтезом аутоантител, и вклад ПК в гиперпродукцию аутоантител. Это позволяет объяснить причины двух важных

последствий анти-В-клеточной терапии: эффективность при САРЗ (или их фенотипах), развитие которых в большей степени зависит от активации Т-клеток, чем синтеза аутоантител; недостаточная эффективность терапии, которая может быть связана с персистенцией «аутоиммунных» В-клеток в зоне локальной иммунной активации (immunological niches), не доступной для взаимодействия с МАТ [76, 77], и участием в развитии аутоиммунной патологии короткоживущих и длительноживущих ПК, не экспрессирующих CD20. Кроме того, необходимо принимать во внимание ряд биологических факторов, ослабляющих способность МАТ индуцировать деплецию В-клеток. К ним относятся интернализация МАТ, дефицит компонентов комплемента, ЕК-клеток и макрофагов, обеспечивающих лизис клеток-мишеней, синтез нейтрализующих анти-химерных и анти-человеческих антител к МАТ и др. Например, при СКВ развитие РТМ-индуцированной АЗКЦ, коррелирующее с выраженностью деплеции В-клеток и эффективностью терапии, ассоциируется с полиморфизмом FcγR3A макрофагов и ЕК-клеток (генотип FCGR3A) [78].

2.2. Моноклональные антитела к CD19

CD19 (в отличие от CD20) экспрессируется на В-клетках, находящихся на большинстве стадий созревания (от про-В-клеток до ранних плазмобластов и небольшой популяции ПК), выступая в роли ко-рецептора при сборке В-клеточного рецептора, участвует в регуляции порога активации В-клеток. Интересно, что дефицит CD19 ассоциируется с ослаблением гуморального иммунитета, а при СКВ наблюдается гиперэкспрессия CD19. CD19⁺CD20⁻ ПК обладают более высокой способностью к пролиферации, чем CD19⁻CD20⁻ ПК. Поэтому МАТ к CD19 теоретически должны обладать более высокой способностью подавлять синтез аутоантител, чем МАТ к CD20. В настоящее время разработаны гуманизированные МАТ (инебилизумаб) и полностью человеческие МАТ (обекселимаб) к CD19. Инебилизумаб продемонстрировал эффективность при заболеваниях спектра оптического нейромиелимита, в том числе резистентных к РТМ [79, 80], но в РПКИ (фаза II) обекселимаба при СКВ были получены отрицательные результаты [81]. Недавно разработаны МАТ к CD19 (LY3541860), не вызывающие деплецию, но ингибирующие активацию, пролиферацию и дифференцировку В-клеток памяти в плазмобласты, которые продемонстрировали высокую эффективность на экспериментальных моделях В-клеточных аутоиммунных заболеваний [82].

2.3. Моноклональные антитела к CD22

CD22 – В-клеточный специфический трансмембранный сиалогликопротеин, экспрессирующийся на мембране зрелых наивных и «переходных» В-клеток, представляет собой лектиноподобный рецептор адгезии и является компонентом сигнального В-клеточного активаторного комплекса CD19/CD21/CD22, обеспечивающего «выживание» В-клеток. CD22 участвует в регуляции рецепторной кальций-зависимой сигнализации В-клеток. Гуманизированные МАТ к CD22 (эпратузумаб) продемонстрировали определенную эффективность при СКВ (РПКИ EMBLEM, фаза II), однако, по данным РПКИ EMBODY (фаза III), снижения активности СКВ на фоне лечения этим препаратом по сравнению с плацебо не отмечено [83]. Тем не менее, по данным *post hoc* РПКИ EMBODY, лечение эпратузумаб

оказалось эффективным в подгруппе пациентов, у которых наблюдалось сочетание СКВ и СШ [84].

2.4. Моноклональные антитела к CD38

CD38 – гликопротеин с эктоферментной активностью, который экспрессируется на плазмобластах, длительно живущих и коротко живущих ПК [85]. Разработаны МАТ к CD38 (даратумумаб), которые вызывают деплецию злокачественных ПК у пациентов с множественной миеломой. По данным систематического обзора, в который были включены 83 пациента с 24 различными аутоиммунными заболеваниями, в том числе 19 пациентов с ИВРЗ (аутоиммунные миопатии, СКВ, СВ-АНЦА, СШ, АФС), получавшими лечение даратумумабом, развитие ремиссии или клиническое улучшение отмечено более чем у двух третей пациентов [86].

2.5. Моноклональные антитела к BAFF

Белимумаб (БЛМ), представляющий собой человеческие МАТ (IgG1λ) к BAFF (B cell activating factor belonging to the TNF family), первый «таргетный» ГИБП, специально разработанный для лечения СКВ [87, 88]. Напомним, что BAFF относится к числу важных медиаторов «цитокинной» регуляции функциональной активности, пролиферации и дифференцировки В-клеток [89]. БЛМ предотвращает взаимодействие BAFF с соответствующими клеточными рецепторами, экспрессирующимися на аутореактивных «переходных» (transitional) и наивных В-клетках, что приводит к подавлению характерной для СКВ активации В-клеток. Применение БЛМ способствует достижению и поддержанию ремиссии у пациентов с СКВ, снижению потребности в терапии ГК и риска необратимых органных повреждений [88]. Обсуждается эффективность последовательного применения РТМ и БЛМ (так называемая В-клеточная «таргетная» комбинированная терапия), обоснованием для проведения которой являются частично перекрывающиеся и синергичные механизмы действия этих препаратов, а также увеличение синтеза BAFF на фоне индуцированной РТМ деплеции В-клеток [88, 90]. В недавних исследованиях было показано, что при СКВ увеличение базального уровня IgA2-антител к дсДНК ассоциируется с клинической эффективностью комбинированной терапии РТМ и БЛМ, резистентностью к монотерапии РТМ, а также снижением концентрации аутоантител [91]. Интересно, что увеличение базальной концентрации ИЛ-6 было связано с резистентностью к терапии как РТМ, так и БЛМ.

2.6. Другие блокаторы В-клеток

Разработан препарат, одномоментно блокирующий BAFF и другой В-клеточный цитокин APRIL (A Proliferation-Inducing Ligand) – атацицепт, – представляющий собой рекомбинантный белок, состоящий из TACI (Transmembrane Activator and Calcium-modulator and Cyclophilin ligand Interactor) рецептора (связывается с BAFF и APRIL) и Fc-фрагмента IgG человека, однако перспективы дальнейших клинических исследований атацицепта не ясны [92]. Табалумаб (человеческие IgG4 МАТ) и блисибимод, нейтрализующие мембранную и растворимую формы BAFF, оказались неэффективными [93, 94], однако телитацепт (рекомбинантный белок, ингибирующий BAFF и APRIL), продемонстрировал определенную клиническую эффективность при СКВ [95].

3. CAR-T-клеточная терапия

Крупнейшее достижение фармакотерапии аутоиммунных болезней связано с применением CAR (chimeric antigen receptor) T-клеточной терапии [96–99], разработанной для лечения рефрактерных гематологических опухолей, включая агрессивную НХЛ, острый лимфобластный лейкоз и множественную миелому [100].

Напомним, что основным компонентом CAR-T-клеток является генно-инженерный T-клеточный рецептор, распознающий антиген-мишень без участия главного комплекса гистосовместимости (ГКГ). Структура CAR-T-рецептора включает 4 основных домена: антиген-распознающий домен, представляющий собой одноцепочечный вариабильный фрагмент антител к антигену-мишени (scFv, single-chain variable fragment); шарнирный (hinge) домен; трансмембранный домен; эндодомен, состоящий из костимуляторного (CD28) домена и цитоплазматического сигнального домена (CD3 ζ -цепь) T-клеточного рецептора. В качестве мишени для CAR-T-клеточной терапии выбраны CD19 и/или BCMA (B-cell maturation antigen). В отличие от МАТ, эффекты CAR-T-клеток сочетают распознавания антигена и эффекторную функцию, не зависящую от АЗКЦ и КЗЦ, активно мигрируют в органы-мишени, что обеспечивает эффективную деpleцию В-клеток как в кровяном русле, так и в тканях.

В настоящее время разработано несколько коммерческих препаратов, которые представляют собой аутологичные CD19 CAR-T-клетки «второго» поколения (содержат CD28 или 4-1BB костимуляторный домены). Процедура проведения терапии включает несколько этапов: получение аутологичных T-клеток с помощью лейкофореza; выделение CD4⁺ и CD8⁺ клеток; модификация (транsdукция с использованием лентивирусного или ретровирусного векторов), активация и экспансия CAR-T-клеток; криопрезервация (при –196 °C); внутривенное введение CAR-T-клеток пациентам, которому предшествует курс лимфодеплеции (за 48 ч) с использованием флюдарабина (3 \times 5–12,5 мг/м²) и циклофосфамида (1 \times 500 мг/м²). Процедура лимфодеплеции способствует экспансии вводимых CAR-T-клеток.

Ограничением CAR-T-клеточной терапии является развитие НЛР [101]. К ним относится синдром высвобождения цитокинов (СВЦ), наблюдаемый у 50–90% пациентов, а также нейротоксический синдром, ассоциированный с иммунными эффекторными клетками (ICANS,

immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome), встречающийся у 20–60% пациентов. Развитие СВЦ, связанное с гиперпродукцией «провоспалительных» цитокинов (ИФН- γ , ФНО- α и ИЛ-6) в процессе лизиса В-клеток, клинически проявляется лихорадкой, ознобом, развитием гемодинамической и дыхательной недостаточности. В тяжелых случаях для лечения СВЦ используют МАТ к ИЛ-6 рецептору (тоцилизумаб) и ГК. Следует подчеркнуть, что тяжелый СВЦ (3–4 степень) развивается менее чем у 10% пациентов, а развитие смертельных исходов не зарегистрировано. Нейротоксический синдром, характеризующийся широким спектром неврологических проявлений (от дисфагии до тяжелых когнитивных нарушений, судорог и отека мозга), предположительно связан с нарушением гематолоэнцефалического барьера, контролируется ГК. Может развиваться цитопения, индуцированная как лимфодеплецией (ранняя), так и другими причинами (поздняя), и гипогаммаглобулинемия, контролирующаяся внутривенным иммуноглобулином (ВИГ). У 28–48% пациентов имеют место инфекционные осложнения, их риск максимален в течение первых 30 дней после инфузии CAR-T-клеток. Очень редким осложнением является прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия, частота которой составляет 0,9 случая на 1000 пациентов.

3.1. Клинические исследования

Хотя и немногочисленные, но чрезвычайно впечатляющие данные получены в процессе применения CD19 CAR-T-клеточной терапии для лечения пациентов с тяжелым течением САРЗ, рефрактерных к стандартным иммуносупрессивным препаратам (табл. 5).

Подавляющее большинство исследований в ревматологии посвящены оценке эффективности CD19 CAR-T-клеток (второе поколение) при СКВ, рассматриваемой как прототип системной аутоиммунной патологии [113, 114]. Перед введением CAR-T-клеток всем пациентам проводилась стандартная процедура лимфодеплеции с использованием флюдарабина и циклофосфамида. Доза CAR-T-клеток составляла в среднем 1,0 \times 10⁶ клеток/кг.

Ранее эффективность терапии CD19 CAR-T-клетками продемонстрирована у мышей со спонтанно развивающейся волчаночно-подобной патологией: CD8⁺CD19 CAR-T-клетками у мышей линий NZB \times NZWFI и MRL-lpr [115] и CD19 CAR-T-клетками у мышей линии MRL-lpr [116]. Отмечены быстрая и стойкая редукция титров антинуклеарного

Таблица 5. Эффективность CAR-T-клеточной терапии при системных аутоиммунных ревматических заболеваниях

Авторы	Характеристика пациентов	Основные клинические проявления и предшествующая неэффективная терапия	Результаты
Системная красная волчанка			
Mougiakakos D. et al. [102]	1 (Ж, 20 лет)	ВН, внепечечные проявления Высокие дозы ГК, ГХ, ММФ, ТАК, РТМ, БЛМ	Развитие ремиссии (44 дня), снижение активности (индекс SLEDAI-SELENA) с 16 до 0, протеинурии; нормализация титров антител к ДНК и комплемента
Mackensen A. et al. [103] Taubmann J. et al. [104]	5 (4 Ж, 1 М, 18–24 года)	ВН, внепечечные проявления; SLEDAI-SELENA=8–16 Высокие дозы ГК, ГХ, ММФ, ЦФ, РТМ (1), БЛМ (5)	Снижение активности (индекс SLEDAI-2K); отсутствие протеинурии; нормализация титров анти-нДНК и комплемента (3 мес.); ремиссия (8 мес.)
Müller F. et al. [105]	8 (7 Ж, 1 М)	ВН, внепечечные проявления; SLEDAI-2K (13; 9/6–16) Высокие дозы ГК, ГХ, ММФ, ЦФ, РТМ (4), БЛМ (8)	LLDAS и ремиссия DORIS (8 пациентов); SLEDAI-2K=0; отсутствие протеинурии; нормализация титров анти-нДНК и компонентов комплемента (3 мес.); ремиссия (24 мес.)

Авторы	Характеристика пациентов	Основные клинические проявления и предшествующая неэффективная терапия	Результаты
Системная склеродермия			
Bergmann C. et al. [106]	1 (М, 60 лет)	Диффузное поражение кожи, ХПН, феномен Рейно, артрит, ИЗЛ, фиброз миокарда MT и MMФ	Значительное клиническое улучшение (3–6 мес.); снижение титров антител к РНК-полимеразе III
Merkel W. et al. [107]	1 (Ж, 38 лет)	ССД-ИЗЛ, прогрессирующий фиброз легких, кожный фиброз (анти-Sc170+) ЦФ, MMФ, нинтеданиб	Регрессия кожного фиброза, КТ-признаков легочного фиброза; снижение титров АНФ
Bergmann C. et al. [108].	3 (1 Ж, 38 лет; 2 М, 60 и 37 лет)	Диффузная ССД, фиброз миокарда и легких, анти-Sc170 (2), антитела к РНК-полимеразе III (1), почечный криз (1), дигитальные язвы (1)	Стабилизация активности (EUSTAR=3,32–4,37 пункта); снижение титров АНА
Feng J. et al. [109]	3 (фаза I)	Рефрактерная ССД	Уменьшение КТ-признаков легочного фиброза
Müller F. et al. [105]	4 (3 М, 36, 47, 60 лет; 1 Ж, 37 лет)	ССД-ИЗЛ (Sc170+), диффузный кожный фиброз MMФ, ГК (1), РТМ (1)	Уменьшение кожного фиброза; снижение индекса EUSTAR (–4,2 пункта)
Аутоиммунные миопатии			
Müller F. et al. [110]	1 (М, 41 год)	Антисинтетазный синдром (анти-Jo1), ИЗЛ, миозит, феномен Рейно, артрит ГК, ЦФ, ТАК, РТМ, ВИГ	Быстрое клиническое улучшение, (увеличение мышечной силы); снижение КФК; нормализация арти-Jo1
Pecher A.C. et al. [111]	1 (М, 41 год)	Антисинтетазный синдром (антитела Jo1), ИЗЛ, миозит, феномен Рейно, артрит ГК, ЦФ, БАРИ, ТАК, АЗА, РТМ, ВИГ	Быстрое клиническое улучшение (увеличение мышечной силы); снижение КФК; нормализация антител Jo1
Taubmann J. et al. [112]	1 (Ж, 44 года)	Антисинтетазный синдром, ИЗЛ, миозит, феномен Рейно, артрит ГК, ЦФ, БАРИ, ТАК, АЗА, РТМ, ВИГ	Быстрое клиническое улучшение (увеличение мышечной силы); снижение КФК; нормализация арти-Jo1 (безлекарственная ремиссия 1050 дней)
Müller F. et al. [105]	3 (2 М, 41, 42 года; 1 Ж, 43 года)	ГК (3), MMФ (1), ЦФ (3), ТАК (2), РТМ (3), ВИГ (3)	Быстрый клинический эффект (критерии ACR/EULAR); нормализация КФК

Примечание: М – мужчины; Ж – женщины; ВН – волчаночный нефрит; ГК – глюкокортикоиды; ГХ – гидроксихлорохин; MMФ – микофенолата мофетил; ТАК – такролимус; РТМ – ритуксимаб; БЛМ – белимуаб; SLEDAI-SELENA – Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index – Safety of Estrogens in Systemic Lupus Erythematosus National Assessment; ЦФ – циклофосфамид; SLEDAI-2K – Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000; LLDAS – Lupus Low Disease Activity State; DORIS – Definition of Remission in SLE (Systemic Lupus Erythematosus); ХПН – хроническая почечная недостаточность; ИЗЛ – интерстициальные заболевания легких; MT – метотрексат; ССД – системная склеродермия; АНФ – антинуклеарный фактор; Sc170 – scleroderma 70; EUSTAR – The European Scleroderma Trials and Research group; АНА – антинуклеарные антитела; КТ – компьютерная томография; ВИГ – внутривенный иммуноглобулин; БАРИ – барицитиниб; АЗА – азатиоприн; КФК – креатинфосфокиназа; ACR/EULAR – Американская коллегия ревматологов/Европейский альянс ревматологических ассоциаций (American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology)

фактора (АНФ) и антител к двуспиральной (дс) ДНК, числа CD19 В-клеток (включая аутореактивные клетки, синтезирующие антитела), уменьшение выраженности тканевого повреждения (кожа, почки) и увеличение продолжительности жизни животных. В то же время было обращено внимание на неполное подавление синтеза аутоантител, ассоциирующееся с обнаружением IgM^{low}CD19⁻ В-клеток и резидуальных CD138⁺ ПК.

Первое сообщение о применении CD19 CAR-T-клеток при СКВ представлено в 2021 г. D. Mougiakakos и соавт. [102]. У пациентки (возраст 20 лет) с активным волчаночным нефритом (ВН), перикардитом, эндокардитом, плевритом, кожной сыпью, артритом, несмотря на терапию ГК, гидроксихлорохином (ГХ), микофенолатом мофетила (MMФ), такролимусом (ТАК), РТМ, БЛМ, после однократной инфузии CAR-T-клеток отмечено быстрое (в течение 44 дней) развитие серологической (отрицательные результаты определения антител к ДНК, нормализация концентрации С3- и С4-компонентов комплемента) и клинической ремиссии, проявляющейся в снижении протеинурии (с 2000 мг/г до < 250 мг/г) и счета SLEDAI-SELENA (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index – Safety of Estrogens in Systemic Lupus Erythematosus National Assessment) с 16 до 0. Пациентка продолжала

получать ГК в низких дозах с отменой через 18 мес. В дальнейшем та же группа исследователей представила данные о применении CD19 CAR-T-клеток у 7 пациентов с СКВ [103–105, 117–119]. Все пациенты были молодого возраста (15–24 года), страдали активным ВН (класс IV) в сочетании с поражением сердца, легких, кожи, суставов, но без тяжелой патологии ЦНС. Предшествующая недостаточно эффективная терапия включала ГК, ГХ, MMФ, ТАК (1), циклофосфамид (3), БЛМ, РТМ (1). После однократной инфузии CD19 CAR-T-клеток у всех пациентов отмечена быстрая нормализация концентрации С3 и С4-компонентов комплемента, уровня антител к дсДНК и односспиральной ДНК (4/5), нуклеосомам (5/5), Sm-антигену (3/5), некротизированным клеткам (4/5). У одного пациента сохранялось увеличение концентрации антител Ro60. Через 3 месяца у всех пациентов достигнута безлекарственная (включая полную отмену ГК) по критериям DORIS (Definition of Remission in Systemic Lupus Erythematosus), сохранявшаяся в течение года и более. Восстановление числа В-клеток отмечено в течение 110±32 дней, однако это не приводило к обострению СКВ. При анализе фенотипа В-клеток в периферической крови, установлено отсутствие плазмбластов и В-клеток памяти и преобладание клеток, экспрессирующих тяжелые цепи IgM и IgD, характерное

для «наивных» В-клеток до переключения класса (class switching) антител. В течение 12–24 мес. не отмечено развития гипогаммаглобулинемии и снижения поствакцинального иммунитета (корь, краснуха, гепатит В, дифтерия, пневмококк и столбняк) [118]. Быстрое и стойкое исчезновение антител к дсДНК (а также некоторых аутоантител, характерных для других САРЗ) после однократной инфузии CD19 CAR-T-клеток в отсутствие существенного снижения концентрации иммуноглобулинов, крайне редко наблюдается на фоне стандартной иммуносупрессивной терапии СКВ, в том числе РТМ. Высказано предположение о том, что при СКВ основным источником синтеза аутоантител являются CD19-позитивные плазмабласты, образование которых может быть связано с активацией ЭФ-пути В-клеточного иммунного ответа, а поствакцинальный антительный ответ – с CD19-негативными ПК. Отсутствие динамики антител Ro/SSA и La/SSB на фоне инфузии CAR-T-клеток (как и РТМ) свидетельствует о том, что их синтез связан с CD19-негативными ПК. Переносимость терапии была очень хорошей. Развитие тяжелого СВЦ и синдрома нейротоксичности, не наблюдалось. Только у 1 пациентки развились умеренно выраженные признаки СВЦ, эффективно контролирувавшиеся однократной инфузией тоцилизумаба. С клинической точки зрения представляет интерес результаты лечения CD19 CAR-T-клетками пациентки 15 лет с быстро прогрессирующим ВН, потребовавшим проведения гемодиализа, у которой достигнута полная клиническая и частичная почечная ремиссия (отсутствие признаков активного ВН, умеренные нарушения функции почек, связанные с необратимым повреждением), сохранявшаяся более 4 мес. [119]. НЛР включали гранулоцитопению, ассоциирующуюся с лимфодеплецией, умеренный СВЦ, который контролировался тоцилизумабом (8 мг/кг, однократно).

Получены первые результаты, касающиеся динамики иммунологических биомаркеров [120]. Через 3 мес. после инфузии CD19 CAR-T-клеток у пациентов с СКВ ($n = 6$) отмечены снижение концентрации ИЛ-6, ИЛ-10, ФНО- α , нормализация титров аутоантител (Luminex) и увеличение концентрации ИЛ-7 (цитокин, участвующий в активации Th1-клеток) и BAFF (у 5 пациентов). Поскольку ранее было показано, что при СКВ введение CAR-T-клеток приводит к снижению уровня ИФН- α [103], предполагается, что увеличение концентрации ИЛ-7 и BAFF носит компенсаторный характер и отражает деплецию CD19⁺ В-клеток, в то время как нормализация концентрации ИЛ-6, участвующего в регуляции синтеза ИФН- α , свидетельствует о подавлении ИФН- α -зависимого компонента патогенеза СКВ. Не отмечено существенного снижения титров антител к 14 различным инфекционным агентам (патогенным и поствакцинальным), включая SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2) [117,120].

Получены первые данные, касающиеся применения CAR-T-клеток, специфичных в отношении ВСМА, экспрессирующегося на ПК. J. Feng и соавт. [121] представили предварительные результаты РПКИ (фаза I), включавшего пациентов с СКВ ($n = 12$) с использованием CD19/BCMA CAR-T-клеток. Все пациенты страдали активной СКВ и были резистентными к стандартной иммуносупрессивной терапии, РТМ и БЛМ. На фоне лечения отмечено снижение активности СКВ (индекс SLEDAI-2K с 18,3 до 1,5), низкая активность по критериям LLDAS (Lupus Low Disease Activity State) сохранялась у всех пациентов в течение 118 (45–524) дней в отсутствие

поддерживающей иммуносупрессивной терапии. В течение 3 месяцев отмечено восстановление В-клеток в периферической крови. У всех пациентов имели место умеренные признаки СВЦ (степень 1). В другое исследование ВСМА/CD19 CAR-T-клеточной терапии включено 13 пациентов (10 женщин, возраст 17–58 лет), у 2 из которых СКВ развилась на фоне лимфомы, а у 11 имел место активный ВН (среднее значение индекса SLEDAI-2K – 10), резистентных к иммуносупрессивной терапии [122]. В течение месяца после инфузии CD19/BCMA CAR-T-клеток у всех пациентов отмечено исчезновение «волчаночных» аутоантител, нормализация концентрации С3- и С4-компонентов комплемента, у 11 (из 13) достигнута безлекарственная ремиссия, развитие НР не отмечено. В свете этих результатов представляют интерес исследования профиля аутоантител («autoreactome») с использованием метода PhiP-Seq (programmable-phage immunoprecipitation), в которых показано, что нормализация «аутоиммунного» профиля при СКВ в большей степени связана с деплецией лимфоидных клеток, экспрессирующих ВСМА, чем CD19 и CD20 [123].

Привлекают внимание результаты CD19 CAR-T-клеточной терапии у пациентов с другими САРЗ, осложненными ИЗЛ (интерстициальные заболевания легких). С. Bergmann и соавт. [106] применили CD19 CAR-T-клеточную терапию у мужчины (60 лет) с диффузной кожной ССД, позитивными результатами определения антител к РНК-полимеразе III, осложненной легочной артериальной гипертензией (по данным катетеризации), фиброзом легких и миокарда по данным магнитно-резонансной томографии и компьютерной томографии (КТ), феноменом Рейно и артритом. В процессе проспективного наблюдения (6 мес.) отмечено стойкое снижение титров антител к РНК-полимеразе III, выраженная положительная динамика легочных, кардиальных, кожных и суставных проявлений ССД. Имело место развитие СВЦ (степень I), который хорошо контролировался только жаропонижающими препаратами. Представляют интерес данные W. Merkt и соавт. [107], применивших CD19 CAR-T-клетки «третьего поколения» (CD3 ζ , CD28, 41BB) у пациентки 38 лет с ССД (антитела Scl70⁺) с быстро прогрессирующей неспецифической интерстициальной пневмонией, не контролирующейся циклофосфамидом, ММФ и антифиброзным препаратом нинтеданибом. Отмечены уменьшение кожного фиброза, регрессия легочного фиброза по данным КТ и активация фибробластов по данным ⁶⁸Ga-FA-PI-PET/CT (68Ga-fibroblast activation protein-inhibitor positron emission tomography), нормализация концентрации С-реактивного белка, тропонина Т, титров АНФ, антител Scl70 и иммунных комплексов. Положительный эффект сохранялся в течение 11 мес.

Эффективность CD19 CAR-T-клеточной терапии установлена у 2 пациентов с рефрактерным антисинтезным синдромом (АСС), проявляющимся тяжелым миозитом, ИЗЛ, лихорадкой, артритом, феноменом Рейно, поражением кистей («рука механика») [110, 111]. Оба пациента ранее получали активную иммуносупрессивную терапию, включая РТМ и ВИГ. Отмечена быстрая положительная динамика, проявляющаяся в исчезновении антител Jo1, снижении уровня креатинфосфокиназы, улучшении мышечной силы и общего состояния здоровья. У одного пациента безлекарственная ремиссия сохранялась в течение 180 дней, а у другого потребовалась замена ММФ на азатиоприн через 28 дней после инфузии CAR-T-клеток.

У обоих пациентов наблюдалось развитие СВЦ 1-й степени, в 1 случае потребовалось назначение тоцилизумаба. У третьей пациентки с АСС (рефрактерный миозит, артрит, поражение легких и кожи) и увеличением концентрации антител Jo1, PM/Sc1100 и ревматоидного фактора [112], у которой имела место множественная лекарственная резистентность к терапии ГК, циклофосфамидом, ММФ, ТАК, тофацитинибом (ингибитор JAK), РТМ, окрелизумабом, ВИГ и экспериментальной терапии ленабазумагом (агонист канабиоидных рецепторов типа 1), инфузия CD19 CAR-T-клеток привела к выраженному клиническому улучшению мышечных, суставных и легочных проявлений, нормализации индекса активности миозита.

Важные результаты получены при сравнении токсичности, динамики воспалительных маркеров и популяции В-клеток у пациентов с САРЗ ($n=15$) и НХЛ ($n=40$), получавших CAR-T-клеточную терапию [124]. Установлено, что частота и тяжесть СВЦ и нейротоксического синдрома, выраженность нейтропении, тромбоцитопении, анемии и потребность в назначении тоцилизумаба и ГК у пациентов с САРЗ ниже, чем у пациентов с лимфомами. По-видимому, различие в раннем профиле НЛР связано с большим числом лизированных патологических В-клеток при онкогематологическом заболевании, что напоминает цитолитический синдром при классической химиотерапии. Развитие поздней костномозговой токсичности при САРЗ не отмечено, в то время как при лимфомах она имела место у 19 из 40 пациентов. Базальный уровень предикторов костномозговой токсичности (счет Nematotox), включая СРБ и ферритин, до начала терапии был выше и нормализовался медленнее при лимфомах, чем при САРЗ. Различий в кинетике иммунных клеток и CAR-T-клеток (абсолютное число) в течение первых 3 месяцев в сравниваемых группах не отмечено. Однако в отличие от пациентов с лимфомой, у пациентов с САРЗ не наблюдалось длительное персистирование CAR-T-клеток, которые исчезали в течение года после инфузии на фоне восстановления количества В-клеток.

Терапия CD19 CAR-T-клетками пациентов с АНЦА-СВ пока не проводилась. Тем не менее, на модели системного васкулита, индуцированного миелопероксидазой, у мышей получены данные, свидетельствующие об эффективности CD19 CAR-T-клеток в отношении предотвращения остро го поражения почек [125].

Представляют интерес данные, касающиеся применения CD19 CAR-T-клеточной терапии у 1363 пациентов с В-клеточной НХЛ (2019–2023 гг.), у которых были диагностированы сопутствующие ИВРЗ (58 пациентов – 4,3%), включая РА (24 пациента), псориаз (13 пациентов), СШ (5 пациентов), анкилозирующий спондилит (4 пациента) и ревматическая полимиалгия (2 пациента) [126]. Установлено, что эффективность терапии у пациентов с ИВРЗ не отличается от таковой у пациентов без ИВРЗ [126, 127]. Более того, у пациентов с лимфомами на фоне CAR-T-клеточной терапии отмечено развитие ремиссии сопутствующей аутоиммунной патологии, в том числе АФС [128] и СШ [129].

3.2. Экспериментальные исследования

Наряду с применением CD19/BCMA CAR-T-клеток, активно разрабатываются другие направления клеточной терапии, связанные с модуляцией функции антигенспецифических В-, Т-клеток или Трег-клеток [130, 131].

К ним в первую очередь относится использование клеток, несущих СААР-Т (chimeric autoantigen T cell receptor), взаимодействующих с аутореактивными В-клетками, потенциально участвующими в синтезе аутоантител. Сконструированы СААР-Т-клетки, экспрессирующие «антительный» домен к $\beta 2$ -ГПИ ($\beta 2$ -гликопротеин 1), вызывающие селективную деплецию В-клеток, синтезирующих антитела к $\beta 2$ -ГПИ. Напомним, что эти антитела участвуют в развитии тромбоза при АФС [132]. В другом исследовании в Т-клетки, полученные от пациентов с ВН, был инкорпорирован СААР, специфичный в отношении потенциальных аутоантигенов при СКВ (α -актин, гистон-1, гепарансульфат или C1q компонент комплемента, перекрестно реагирующих с ДНК) [133]. СААР-Т-клетки, экспрессирующие рецепторы для гепарансульфата и C1q, *in vitro* эффективно подавляли синтез антител к ДНК В-клетками, стимулированными ИФН- α , и улучшали структуру почечного органоида. В исследовании Н. Meng и соавт. [134] было показано, что ЕК-клетки (NK92MI), экспрессирующие иммунодоминантный эпитоп аутоантител La/SSB, вызывают деплецию В-клеток при ко-культивировании с сыворотками пациентов США, содержащими антитела La/SSB.

Представляют интерес данные, касающиеся возможности подавления антиген-специфической Т-клеточной деструкции тканей. Сконструированы CD8⁺ СААР-Т-клетки, содержащие рекомбинантный участок ГКГ, презентирующий пептид коллагена типа II (потенциальный аутоантиген при РА), специфически распознающих «аутоиммунные» коллаген-специфические Т-клетки, введение которых подавляет развитие аутоиммунного артрита у B6.DR1 мышей [135].

Перспективное направление CAR-T-клеточной терапии связано с активацией FoxP3 (forkhead box P3) Трег-клеток, играющих фундаментальную роль в поддержании иммунологической толерантности при САРЗ [136]. Установлено, что FoxP3 CAR Трег-клетки *in vitro* ингибируют пролиферацию и активацию В-клеток, а при введении мышам с волчаночно-подобным заболеванием эффективно снижают выраженность повреждений внутренних органов, замедляют развитие В-клеточной лимфопении и подавляют синтез аутоантител [137].

4. Перспективы

Одно из важнейших направлений совершенствования терапии САРЗ связано с репозиционированием (поиск новых показаний) уже зарегистрированных лекарственных препаратов [138], значение которого хорошо иллюстрирует эволюция противовоспалительной терапии в ревматологии, во многом основанной на применении цитотоксических препаратов (метотрексат, азатиоприн, циклофосфамид) и особенно РТМ, разработанных для лечения онкогематологических заболеваний [139]. Как уже отмечалось, первое основополагающее успешное РПКИ, продемонстрировавшее эффективность РТМ при РА, которое стимулировало исследования, касающиеся применения анти-В-клеточной терапии для лечения аутоиммунной патологии человека, было проведено группой ревматологов из Университетского колледжа Лондона (University College London) под руководством профессора Джонатана Эдвардса 20 лет назад [41]. Через 20 лет важное место ряду «онкогематологических» подходов к лечению САРЗ, может

Таблица 6. Основные клинические исследования терапии CAR-T-клетками при системных аутоиммунных ревматических заболеваниях (*ClinicalTrials.gov*, октябрь 2023 г.)

Заболевания	Тип терапии	Источник клеток	Мишени	Регистрация
Системная красная волчанка	CD19/BCMA CAR-T-клетки	Нет данных	BCMA + CD19	NCT05030779
Системная красная волчанка (волчаночный нефрит)	CD19/BCMA CAR-T-клетки	Нет данных	BCMA + CD19	NCT05085418
Системная красная волчанка	CD19/BCMA CAR-T-клетки	Аутологичные	BCMA + CD19	NCT05474885
Системная красная волчанка	Relma-cel	Аутологичные	CD19	NCT05765006
Системная красная волчанка	YTB323	Аутологичные	CD19	NCT05798117
Системная красная волчанка	GC012F	Аутологичные	BCMA + CD19	NCT05846347
Системная красная волчанка	GC012F	Аутологичные	BCMA + CD19	NCT05858684
Системная красная волчанка/ системная склеродермия/ синдром Шегрена/ системный васкулит/ антифосфолипидный синдром	BRL-301	Аллогенные	CD19	NCT05859997
Системная красная волчанка	CC-97540	Аутологичные	CD19	NCT05869955
Системная красная волчанка/ волчаночный нефрит/ иммунная тромбоцитопения	CNCT19-клетки	Аутологичные	CD19	NCT05930314
Синдром Шегрена	CD19/BCMA CAR-T-клетки	Нет данных	BCMA + CD19	NCT05085431
Системная склеродермия	CD19/BCMA CAR-T-клетки	Нет данных	BCMA + CD19	NCT05085444
Дерматомиозит/болезнь Стилла	CD7 CAR-T-клетки	Нет данных	CD7	NCT05239702
Системный васкулит	CD19/BCMA CAR-T-клетки	Нет данных	BCMA + CD19	NCT05263817
Аутоиммунные заболевания	4SCAR-T-клетки	Нет данных	CD19/BCMA/ CD138/BAFFR/	NCT05459870

Примечание: BCMA – B-cell maturation antigen; 4SCAR – safety-designed chimeric antigen receptor; BAFF – B-cell activating factor

занять CAR-T-клеточная терапия, направленная на более полный контроль аутоиммунного процесса [140].

Однако несмотря на впечатляющие результаты, истинное место CAR-T-клеточной терапии в ревматологии требует дополнительных клинических и фундаментальных исследований [97, 140–144]. В настоящее время зарегистрировано около 30 клинических протоколов, касающихся CAR-T-клеточной терапии при 20 аутоиммунных заболеваниях [144, 145] (табл. 6).

Изучение клинических и иммунологических последствий введения CD19 CAR-T-клеток создало предпосылки для более детальной расшифровки роли патологической активации В-клеток в патогенезе САРЗ. Динамика титров аутоантител и субпопуляций В-клеток при СКВ свидетельствует об участии CD19⁺-плазмбластов, но при определенных фенотипах СКВ (и других САРЗ) большее значение могут иметь CD19-негативные длительно живущие ПК, экспрессирующие BCMA или CD38. Например, имеются данные, что тяжесть ВН нефрита коррелирует с увеличением концентрации растворимого BCMA в сыворотках пациентов [146].

Целесообразность использования в качестве мишени CD20 или CD22, учитывая их «перекрещивающуюся» экспрессию с CD19 и отсутствие на мембране ПБ и ПК, требует дальнейшего изучения. Однако имеются данные о том, что у пациентов с лимфомами введение CD20 CAR-T-клеток [147] улучшает выживаемость и подавляет обострение, возникающее на фоне CD19 CAR-T-клеточной терапии.

У «тяжелых» пациентов с САРЗ особое значение имеет оптимизация CAR-T-клеточной терапии. Лимфопения и нарушение функции лимфоцитов, связанные с активностью воспаления и применением иммуносупрессивных препаратов, затрудняет получение достаточного количества функци-

онально активных CAR-T-клеток. Кроме того, в крови пациентов присутствуют аутореактивные Т-клетки, которые могут подвергаться экспансии в процессе культивирования CAR-T-клеток и индуцировать обострение аутоиммунной патологии. При лимфомах развитие СВЦ ассоциируется с увеличением концентрации СРБ [148], нередко наблюдаемого при САРЗ [149]. К счастью, как уже отмечалось, у пациентов с САРЗ частота развития СВЦ ниже, чем у пациентов с лимфомами. Для пациентов с СКВ разработан протокол, позволяющий получить достаточное количество функционально активных CAR-T-клеток, основанный на оптимизации иммуносупрессивной терапии в период, предшествующий инфузии CAR-T-клеток [150]. Влияние ГК и ингибиторов ИЛ-6 (назначаются при развитии СВЦ) на эффективность CAR-T-клеточной терапии при САРЗ специально не изучалось.

Заслуживает обсуждения этап иммунодеплеции, которая, как уже отмечалось, улучшает «приживание» CAR-T-клеток и увеличивает длительность ремиссии у пациентов с лимфомами, но ассоциируется с нарастанием частоты инфекционных осложнений. В то же время имеются данные об определенной эффективности комбинированной терапии флюдарабином и циклофосфамидом при ВН, но сопровождающейся неприемлемо высокой частотой миелосупрессии и инфекционных осложнений [151, 152]. Оптимизация протоколов иммунодеплеции у пациентов с САРЗ может способствовать улучшению результатов терапии за счет снижения числа вводимых CAR-T-клеток и риска инфекционных осложнений.

Развитие обострений, связанных с «истощением» CAR-T-клеток и/или другими факторами, может контролироваться повторным введением замороженных CAR-T-клеток, полученных у пациентов в период ремиссии, или другими менее дорогостоящими и безопасными методами,

например РТМ [153], БЛМ или другими анти-В-клеточными препаратами, уже существующими или находящимися в стадии разработки [38, 154]. Особый интерес представляет применение нового класса препаратов, так называемых активаторов Т-клеток (T cell engagers), представляющих собой биспецифические МАТ, распознающие В-клеточные антигены и CD3, экспрессирующийся на Т-клетках, создающие «иммунологический синапс», позволяющий активированным CD3+ Т-клеткам вызывать деплецию аутореактивных В-клеток [155–157].

В отношении безопасности следует принимать во внимание, что у пациентов с лимфомами, получавшими CAR-Т-клеточную терапию, наблюдается развитие вторичных гематологических опухолей [158], в том числе CAR-позитивных лимфом, а также снижение поствакцинального иммунитета к SARS-CoV-2 [159]. Учитывая увеличение риска злокачественных новообразований [160] и тяжелого течения COVID-19 [161] при CAR3, эти данные свидетельствуют о необходимости тщательного мониторинга пациентов, получавших CAR-Т-клеточную терапию [96].

Представляет интерес изучение эффективности CAR-Т-клеток «третьего» и последующих поколений, поскольку присутствие нескольких ко-стимуляторных доменов (4-1BB, CD28 и др.) в структуре CAR может способствовать повышению эффективности терапии у пациентов с рецидивирующим течением CAP3. Привлекает внимание так называемая «временная мРНК CAR-Т-клеточная терапия» (transient mRNA-based CAR-T cell therapy), основанная на использовании при генерации CAR не потенциально «генотоксических» вирусных векторов, а мРНК с использованием липидных наночастиц или электропорации, не вызывающей стойких изменений генома в Т-клетках [162,163]. Преимуществом этой технологии при аутоиммунных заболеваниях может быть более «тонкая» регуляция длительности и интенсивности экспрессии CAR, что потенциально может способствовать снижению риска НЛП (например, инфекционных осложнений, связанных с гипогаммаглобулинемией) и создает предпосылки для повторного введения клеток в случае развития обострений [143].

Принимая во внимание более низкую летальность у пациентов с CAP3 по сравнению с лимфомами, сложность и высокую стоимость CAR-Т-клеточной терапии, в настоящее время возможность ее проведения обсуждается только у пациентов с наиболее тяжелым течением CAP3, резистентным к стандартным методам лечения, в том числе РТМ. Очевидным барьером является стоимость CAR-Т-клеточной терапии, составляющая у пациентов с лимфомами для зарегистрированных Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA, Food and Drug Administration) процедур от 350000 \$ до 500000 \$. Однако при анализе фармакоэкономических аспектов применения CAR-Т-клеток у пациентов с CAP3 необходимо принимать во внимание высокую стоимость длительной поддерживающей иммуносупрессивной терапии и развитие коморбидной патологии, также требующей специального лечения и мониторинга. Очевидно, что CAR-Т-клеточная терапия должна проводиться специалистами, имеющими опыт применения CAR-Т-клеточной терапии (онкогематологи) и ведения пациентов с наиболее тяжелыми формами CAP3 (ревматологи).

В перспективе, принимая во внимание высокую частоту «безлекарственной» ремиссии и совершенствование технологий клеточной терапии [100], можно надеяться

на расширение показаний для применения CAR-Т-клеток в ревматологии. Следует подчеркнуть, что тяжесть и быстрое прогрессирование CAP3 ограничивают возможности проведения CAR-Т-клеточной терапии в связи с длительным периодом подготовки CAR-Т-клеток, занимающим в настоящее время 6–8 недель. Для решения этой проблемы необходима разработка автоматизированных платформ [164] в сочетании с оптимизацией стандартов надлежащей производственной практики (good manufacturing and good development practice) [165], потенциально позволяющих существенно сократить время приготовления CAR-Т-клеток. Особенно важное значение могут иметь разработка и применение терапевтических протоколов академическими «онкоревматологическими» центрами, что позволит максимально приблизить все процедуры к пациенту, оптимизировать терапевтические подходы и снизить стоимость терапии [165].

Большие надежды возлагаются на разработку технологий, связанных с применением аллогенных CAR-Т-клеток (так называемые «универсальные CAR-Т-клетки») [166, 167], специфичных в отношении различных «аутоиммунных» мишеней, которые могут использоваться в качестве «имеющихся в продаже» (off-the-shelf), готовых «лекарственных препаратов» для лечения различных CAP3 [143]. Проблемы, связанные с применением аллогенных CAR-Т-клеток, а именно развитие болезни «трансплантат против хозяина», индуцированной Т-клеточными рецепторами и антигенами ГКГ, могут быть преодолены с помощью методов редактирования генома, включая ZFN (zinc finger nuclease), TALEN (transcription activator-like effector nuclease), CRISPR-Cas9 и др.

Хотя влияние CAR-Т-клеточной терапии на спектр потенциальных иммунопатологических процессов, лежащих в основе CAP3, которые только частично связаны с патологической активацией В-клеток, требует дальнейшего изучения, развитие длительной ремиссии может свидетельствовать о восстановлении регуляции важных иммунных «контрольных точек», определяющих состояние периферической иммунологической толерантности. Совсем недавно было показано, что при СКВ CAR-Т-клеточная терапия селективно элиминирует и подавляет репопуляцию IgG⁺ и IgA⁺ В-клеток памяти, несмотря на восстановление уровня других популяций В-клеток [168]. В то же время восстановление уровня В-клеток памяти ассоциируется с обострением СКВ на фоне анти-В-клеточной терапии РТМ [169]. Более того, деплеция В-клеток ассоциировалась с подавлением автографа интерферона типа I в моноцитах и Т-клетках [168], гиперпродукция которого играет фундаментальную роль в иммунопатогенезе СКВ и других CAP3 [170, 171].

Все это вместе взятое создает теоретическую основу для более широкого применения CAR-Т-клеточной терапии при СКВ и других CAP3, которая потенциально может способствовать спасению жизни и даже полному излечению пациентов, страдающих наиболее тяжелыми, потенциально смертельными формами этих заболеваний.

Прозрачность исследования

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

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Авторы не получали гонорар за статью.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Theofilopoulos AN, Kono DH, Baccala R. The multiple pathways to autoimmunity. *Nat Immunol.* 2017;18(7):716-724. doi: 10.1038/nri.3731
- Насонов ЕЛ. Современная концепция аутоиммунитета в ревматологии. *Научно-практическая ревматология.* 2023;61(4):397-420. [Nasonov EL. Modern concept of autoimmunity in rheumatology. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2023;61(4):397-420 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2023-397-420
- Wang L, Wang FS, Gershwin ME. Human autoimmune diseases: A comprehensive update. *J Intern Med.* 2015;278(4):369-395. doi: 10.1111/joim.12395
- Miller FW. The increasing prevalence of autoimmunity and autoimmune diseases: An urgent call to action for improved understanding, diagnosis, treatment, and prevention. *Curr Opin Immunol.* 2023;80:102266. doi: 10.1016/j.coi.2022.102266
- Conrad N, Misra S, Verbakel JY, Verbeke G, Molenberghs G, Taylor PN, et al. Incidence, prevalence, and co-occurrence of autoimmune disorders over time and by age, sex, and socioeconomic status: A population-based cohort study of 22 million individuals in the UK. *Lancet.* 2023;401(10391):1878-1890. doi: 10.1016/S0140-6736(23)00457-9
- Thomas SL, Griffiths C, Smeeth L, Rooney C, Hall AJ. Burden of mortality associated with autoimmune diseases among females in the United Kingdom. *Am J Public Health.* 2010;100(11):2279-2287. doi: 10.2105/AJPH.2009.180273
- Mitratza M, Klijs B, Hak AE, Kardaun JWPF, Kunst AE. Systemic autoimmune disease as a cause of death: Mortality burden and comorbidities. *Rheumatology (Oxford).* 2021;60(3):1321-1330. doi: 10.1093/rheumatology/keaa537
- Szekanecz Z, McInnes IB, Schett G, Szamosi S, Benkő S, Szűcs G. Autoinflammation and autoimmunity across rheumatic and musculoskeletal diseases. *Nat Rev Rheumatol.* 2021;17(10):585-595. doi: 10.1038/s41584-021-00652-9
- Pisetsky DS. Pathogenesis of autoimmune disease. *Nat Rev Nephrol.* 2023;19(8):509-524. doi: 10.1038/s41581-023-00720-1
- Rubin SJS, Bloom MS, Robinson WH. B cell checkpoints in autoimmune rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatol.* 2019;15(5):303-315. doi: 10.1038/s41584-019-0211-0
- Pouw JN, Leijten EFA, van Laar JM, Boes M. Revisiting B cell tolerance and autoantibodies in seropositive and seronegative autoimmune rheumatic disease (AIRD). *Clin Exp Immunol.* 2021;203(2):160-173. doi: 10.1111/cei.13542
- de Grujter NM, Jebson B, Rosser EC. Cytokine production by human B cells: Role in health and autoimmune disease. *Clin Exp Immunol.* 2022;210(3):253-262. doi: 10.1093/cei/uxac090
- Hendriks RW, Corneth OBJ. B cell signaling and activation in autoimmunity. *Cells.* 2023;12(3):499. doi: 10.3390/cells12030499
- Zhu Q, Rui K, Wang S, Tian J. Advances of regulatory B cells in autoimmune diseases. *Front Immunol.* 2021;12:592914. doi: 10.3389/fimmu.2021.592914
- Walker LSK. The link between circulating follicular helper T cells and autoimmunity. *Nat Rev Immunol.* 2022;22(9):567-575. doi: 10.1038/s41577-022-00693-5
- Mouat IC, Goldberg E, Horwitz MS. Age-associated B cells in autoimmune diseases. *Cell Mol Life Sci.* 2022;79(8):402. doi: 10.1007/s00018-022-04433-9
- Jenks SA, Cashman KS, Woodruff MC, Lee FE, Sanz I. Extrafollicular responses in humans and SLE. *Immunol Rev.* 2019;288(1):136-148. doi: 10.1111/imr.12741
- Avrameas S, Alexopoulos H, Moutsopoulos HM. Natural autoantibodies: An undersung hero of the immune system and autoimmune disorders – A point of view. *Front Immunol.* 2018;9:1320. doi: 10.3389/fimmu.2018.01320
- Skevaki C, Wesemann DR. Antibody repertoire and autoimmunity. *J Allergy Clin Immunol.* 2023;151(4):898-900. doi: 10.1016/j.jaci.2023.02.008
- Burbelo PD, Iadarola MJ, Keller JM, Warner BM. Autoantibodies targeting intracellular and extracellular proteins in autoimmunity. *Front Immunol.* 2021;12:548469. doi: 10.3389/fimmu.2021.548469
- Ludwig RJ, Vanhoorelbeke K, Leypoldt F, Kaya Z, Bieber K, McLachlan SM, et al. Mechanisms of autoantibody-induced pathology. *Front Immunol.* 2017;8:603. doi: 10.3389/fimmu.2017.00603
- Suurmond J, Diamond B. Autoantibodies in systemic autoimmune diseases: Specificity and pathogenicity. *J Clin Invest.* 2015;125(6):2194-2202. doi: 10.1172/JCI78084
- Frazzei G, van Vollenhoven RF, de Jong BA, Siegelaar SE, van Schaardenburg D. Preclinical autoimmune disease: A comparison of rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus, multiple sclerosis and type 1 diabetes. *Front Immunol.* 2022;13:899372. doi: 10.3389/fimmu.2022.899372
- Ma WT, Chang C, Gershwin ME, Lian ZX. Development of autoantibodies precedes clinical manifestations of autoimmune diseases: A comprehensive review. *J Autoimmun.* 2017;83:95-112. doi: 10.1016/j.jaut.2017.07.003
- Bieber K, Hundt JE, Yu X, Ehlers M, Petersen F, Karsten CM, et al. Autoimmune pre-disease. *Autoimmun Rev.* 2023;22(2):103236. doi: 10.1016/j.autrev.2022.103236
- He Y, Aoun M, Holmdahl R. Shift in perspective: Autoimmunity protecting against rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2024;83(5):550-555. doi: 10.1136/ard-2023-225237
- Fugger L, Jensen LT, Rossjohn J. Challenges, progress, and prospects of developing therapies to treat autoimmune diseases. *Cell.* 2020;181(1):63-80. doi: 10.1016/j.cell.2020.03.007
- Baker KF, Isaacs JD. Novel therapies for immune-mediated inflammatory diseases: What can we learn from their use in rheumatoid arthritis, spondyloarthritis, systemic lupus erythematosus, psoriasis, Crohn's disease and ulcerative colitis? *Ann Rheum Dis.* 2018;77(2):175-187. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211555
- Насонов ЕЛ. Фармакотерапия ревматоидного артрита: новая стратегия, новые мишени. *Научно-практическая ревматология.* 2017;55(4):409-419. [Nasonov EL. Pharmacotherapy for rheumatoid arthritis: New strategy, new targets. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2017;55(4):409-419 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2017-409-419
- Насонов ЕЛ, Соловьев СК, Аршинов АВ. Системная красная волчанка: история и современность. *Научно-практическая ревматология.* 2022;60(4):397-412. [Nasonov EL, Soloviev SK, Arshinov AV. Systemic lupus erythematosus: History and modernity. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2022;60(4):397-412 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2022-397-412
- Насонов ЕЛ, Попкова ТВ, Лиля АМ. Белimumаб в лечении системной красной волчанки: 20 лет фундаментальных исследований, 10 лет клинической практики. *Научно-практическая ревматология.* 2021;59(4):367-383. [Nasonov EL, Popkova TV, Lila AM. Belimumab in the treatment of systemic lupus erythematosus: 20 years of basic research, 10 years of clinical practice. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2021;59(4):367-383 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2021-367-383
- Marinho A, Delgado Alves J, Fortuna J, Faria R, Almeida I, Alves G, et al. Biological therapy in systemic lupus erythematosus, antiphospholipid syndrome, and Sjögren's syndrome: evidence- and practice-based guidance. *Front Immunol.* 2023;14:1117699. doi: 10.3389/fimmu.2023.1117699
- Felten R, Mertz P, Sebbag E, Scherlinger M, Arnaud L. Novel therapeutic strategies for autoimmune and inflammatory rheumatic diseases. *Drug Discov Today.* 2023;28(7):103612. doi: 10.1016/j.drudis.2023.103612
- Насонов ЕЛ, Лиля АМ. Ингибиторы Янус-киназ при иммунновоспалительных ревматических заболеваниях: новые возможности и перспективы. *Научно-практическая ревматология.* 2019;57(1):8-16. [Nasonov EL, Lila AM. Janus kinase

- inhibitors in immuno-inflammatory rheumatic diseases: New opportunities and prospects. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2019;57(1):8-16 (In Russ.]. doi: 10.14412/1995-4484-2019-8-16
35. McInnes IB, Gravallesse EM. Immune-mediated inflammatory disease therapeutics: Past, present and future. *Nat Rev Immunol*. 2021;21(10):680-686. doi: 10.1038/s41577-021-00603-1
 36. Stanway JA, Isaacs JD. Tolerance-inducing medicines in autoimmunity: Rheumatology and beyond. *Lancet Rheumatol*. 2020;2(9):e565-e575. doi: 10.1016/S2665-9913(20)30100-4
 37. Насонов ЕЛ (ред.). Анти-В-клеточная терапия в ревматологии: фокус на ритуксимаб. М.:ИМА-ПРЕСС;2012. [Nasonov EL (ed.). Anti-B cell therapy in rheumatology: Focus on rituximab. Moscow:IMA-PRESS;2012 (In Russ.)].
 38. Lee DSW, Rojas OL, Gommerman JL. B cell depletion therapies in autoimmune disease: Advances and mechanistic insights. *Nat Rev Drug Discov*. 2021;20(3):179-199. doi: 10.1038/s41573-020-00092-2
 39. Насонов ЕЛ, Бекетова ТВ, Ананьева ЛП, Васильев ВИ, Соловьев СК, Авдеева АС. Перспективы анти-В-клеточной терапии при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях. *Научно-практическая ревматология*. 2019;57:1-40. [Nasonov EL, Beketova TV, Ananyeva LP, Vasilyev VI, Solovyev SK, Avdeeva AS Prospects for anti-B-cell therapy in immuno-inflammatory rheumatic diseases. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2019;57:1-40 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2019-3-40
 40. Barnas JL, Looney RJ, Anolik JH. B cell targeted therapies in autoimmune disease. *Curr Opin Immunol*. 2019;61:92-99. doi: 10.1016/j.coi.2019.09.004
 41. Edwards JC, Szczepanski L, Szechinski J, Filipowicz-Sosnowska A, Emery P, Close DR, et al. Efficacy of B-cell-targeted therapy with rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2004;350(25):2572-2581. doi: 10.1056/NEJMoa032534
 42. Mostkowska A, Rousseau G, Raynal Noël J-M. Repurposing of rituximab biosimilars to treat B cell mediated autoimmune diseases. *medRxiv*. 2023.09.22.23295633. doi: 10.1101/2023.09.22.23295633
 43. Насонов ЕЛ (ред.). Российские клинические рекомендации. М.:ГЭОТАР-Медиа;2017:113-141. [Nasonov EL (ed.). Russian clinical guidelines. Moscow:GEOTAR-Media;2017:113-141 (In Russ.)].
 44. Smolen JS, Landewé R, Breedveld FC, Dougados M, Emery P, Gaujoux-Viala C, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(6):964-975. doi: 10.1136/ard.2009.126532
 45. Fraenkel L, Bathon JM, England BR, St Clair EW, Arayssi T, Carandang K, et al. 2021 American College of Rheumatology guideline for the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2021;73(7):924-939. doi: 10.1002/acr.24596
 46. Fanouriakis A, Kostopoulou M, Andersen J, Aringer M, Arnaud L, Bae SC, et al. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus: 2023 update. *Ann Rheum Dis*. 2024;83(1):15-29. doi: 10.1136/ard-2023-224762
 47. Tektonidou MG, Andreoli L, Limper M, Amoura Z, Cervera R, Costedoat-Chalumeau N, et al. EULAR recommendations for the management of antiphospholipid syndrome in adults. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(10):1296-1304. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215213
 48. Jacobs L, Wauters N, Lablad Y, Morelle J, Taghavi M. Diagnosis and management of catastrophic antiphospholipid syndrome and the potential impact of the 2023 ACR/EULAR antiphospholipid syndrome classification criteria. *Antibodies (Basel)*. 2024;13(1):21. doi: 10.3390/antib13010021
 49. Bitsadze V, Yakubova F, Khizroeva J, Lazarchuk A, Salnikova P, Vorobev A, et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome. *Int J Mol Sci*. 2024;25(1):668. doi: 10.3390/ijms25010668
 50. Chen YH, Wang XY, Jin X, Yang Z, Xu J. Rituximab therapy for primary Sjögren's syndrome. *Front Pharmacol*. 2021;12:731122. doi: 10.3389/fphar.2021.731122
 51. Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, Bombardieri S, Bootsma H, De Vita S, Dörner T, et al.; EULAR-Sjögren Syndrome Task Force Group. EULAR recommendations for the management of Sjögren's syndrome with topical and systemic therapies. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(1):3-18. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-216114
 52. Hellmich B, Sanchez-Alamo B, Schirmer JH, Berti A, Blockmans D, Cid MC, et al. EULAR recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis: 2022 update. *Ann Rheum Dis*. 2024;83(1):30-47. doi: 10.1136/ard-2022-223764
 53. Бекетова ТВ, Попов ИЮ, Бабак ВВ. Обзор рекомендаций по лечению АНЦА-ассоциированных системных васкулитов, представленных в 2021 г. Американской коллегией ревматологов и Фондом васкулитов. *Научно-практическая ревматология*. 2021;59(6):684-692. [Beketova TV, Popov IYu, Babak VV. Review of guideline for the management of ANCA-associated vasculitis, presented in 2021 by the American College of Rheumatology/Vasculitis Foundation. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2021;59(6):684-692 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2021-684-692
 54. Xiong A, Yang G, Song Z, Xiong C, Liu D, Shuai Y, et al. Rituximab in the treatment of immune-mediated necrotizing myopathy: A review of case reports and case series. *Ther Adv Neurol Disord*. 2021;14:1756286421998918. doi: 10.1177/1756286421998918
 55. Romero-Bueno F, Diaz Del Campo P, Trallero-Araguás E, Ruiz-Rodríguez JC, Castellvi I, Rodríguez-Nieto MJ, Martínez-Becerra MJ, et al.; MEDRA5 (Spanish MDA5 Register) group (listed contributors at the end of the article). Recommendations for the treatment of anti-melanoma differentiation-associated gene 5-positive dermatomyositis-associated rapidly progressive interstitial lung disease. *Semin Arthritis Rheum*. 2020;50(4):776-790. doi: 10.1016/j.semarthrit.2020.03.007
 56. Cambridge G, Leandro MJ, Teodorescu M, Manson J, Rahman A, Isenberg DA, et al. B cell depletion therapy in systemic lupus erythematosus: Effect on autoantibody and antimicrobial antibody profiles. *Arthritis Rheum*. 2006;54(11):3612-3622. doi: 10.1002/art.22211
 57. Lazarus MN, Turner-Stokes T, Chavele KM, Isenberg DA, Ehrenstein MR. B-cell numbers and phenotype at clinical relapse following rituximab therapy differ in SLE patients according to anti-dsDNA antibody levels. *Rheumatology (Oxford)*. 2012;51(7):1208-1215. doi: 10.1093/rheumatology/ker526
 58. Tew GW, Rabbee N, Wolslegel K, Hsieh HJ, Monroe JG, Behrens TW, et al. Baseline autoantibody profiles predict normalization of complement and anti-dsDNA autoantibody levels following rituximab treatment in systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2010;19(2):146-157. doi: 10.1177/0961203309350752
 59. Цанян МЭ, Торгашина АВ, Александрова ЕН, Соловьев СК, Насонов ЕЛ. Антитела к компоненту С1q компонента у больных системной красной волчанкой на фоне лечения ритуксимабом. *Терапевтический архив*. 2013;85(5):53-59. [Tsanian ME, Torgashina AV, Aleksandrova EN, Solovov SK, Nasonov EL. Anti-C1q antibodies in patients with systemic lupus erythematosus treated by rituximab. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2013;85(5):53-59 (In Russ.)].
 60. Cambridge G, Leandro MJ, Lahey LJ, Fairhead T, Robinson WH, Sokolove J. B cell depletion with rituximab in patients with rheumatoid arthritis: Multiplex bead array reveals the kinetics of IgG and IgA antibodies to citrullinated antigens. *J Autoimmun*. 2016;70:22-30. doi: 10.1016/j.jaut.2016.03.010
 61. Modi S, Soejima M, Levesque MC. The effect of targeted rheumatoid arthritis therapies on anti-citrullinated protein autoantibody levels and B cell responses. *Clin Exp Immunol*. 2013;173(1):8-17. doi: 10.1111/cei.12114
 62. Lindenberg L, Spengler L, Bang H, Dorner T, Maslyanskiy AL, Lapin SV, et al. Restrictive IgG antibody response against mutated citrullinated vimentin predicts response to rituximab in patients

- with rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2015;17(1):206. doi: 10.1186/s13075-015-0717-z
63. Cortazar FB, Pendergraft WF 3rd, Wenger J, Owens CT, Laliberte K, Niles JL. Effect of continuous B cell depletion with rituximab on pathogenic autoantibodies and total IgG levels in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheumatol.* 2017;69(5):1045-1053. doi: 10.1002/art.40032
 64. Ананьева ЛП, Гарзанова ЛА, Конева ОА, Старовойтова МН, Десинова ОВ, Овсянникова ОБ, и др. Динамика аутоантител к топоизомеразе I на фоне лечения ритуксимабом у больных системной склеродермией. *Научно-практическая ревматология.* 2022;60(1):57-63. [Ananyeva LP, Garzanova LA, Koneva OA, Starovoytova MN, Desinova OV, Ovsyannikova OB, et al. Anti-topoisomerase 1 antibody level changes after B cell depletion therapy in systemic sclerosis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2022;60(1):57-63 (In Russ.)] doi: 10.47360/1995-4484-2022-57-63
 65. Moazedi-Fuerst FC, Kielhauser SM, Hermann J, Meilinger M, Demel U, Stradner MH, et al. Decrease in autoantibody titres during long-term treatment of scleroderma with rituximab: A promising surveillance marker of therapy? *Scand J Rheumatol.* 2015;44(6):519-520. doi: 10.3109/03009742.2015.1069888
 66. Crickx E, Weill JC, Reynaud CA, Mahévas M. Anti-CD20-mediated B-cell depletion in autoimmune diseases: Successes, failures and future perspectives. *Kidney Int.* 2020;97(5):885-893. doi: 10.1016/j.kint.2019.12.025
 67. Chatzidionysiou K, Lie E, Nasonov E, Lukina G, Hetland ML, Tarp U, et al. Highest clinical effectiveness of rituximab in autoantibody-positive patients with rheumatoid arthritis and in those for whom no more than one previous TNF antagonist has failed: Pooled data from 10 European registries. *Ann Rheum Dis.* 2011;70(9):1575-1580. doi: 10.1136/ard.2010.148759
 68. Cooles FAH, Isaacs JD. The interferon gene signature as a clinically relevant biomarker in autoimmune rheumatic disease. *Lancet Rheumatol.* 2022;4(1):e61-e72. doi: 10.1016/S2665-9913(21)00254-X
 69. Rivellese F, Nerviani A, Giorli G, Warren L, Jaworska E, Bombardieri M, et al.; STRAP collaborative group. Stratification of biological therapies by pathobiology in biologic-naïve patients with rheumatoid arthritis (STRAP and STRAP-EU): Two parallel, open-label, biopsy-driven, randomised trials. *Lancet Rheumatol.* 2023;5(11):e648-e659. doi: 10.1016/S2665-9913(23)00241-2
 70. Rodziewicz M, Mendoza-Pinto C, Dyball S, Munguia-Realpozo P, Parker B, Bruce IN. Predictors and prognostic factors influencing outcomes of anti-CD20 monoclonal antibodies in systemic lupus erythematosus: A systematic review update. *Semin Arthritis Rheum.* 2024;65:152346. doi: 10.1016/j.semarthrit.2023.152346
 71. Gerlag DM, Safy M, Maijer KI, Tang MW, Tas SW, Starmans-Kool MJF, et al. Effects of B-cell directed therapy on the preclinical stage of rheumatoid arthritis: The PRAIRI study. *Ann Rheum Dis.* 2019;78(2):179-185. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-212763
 72. Werner A, Schäfer S, Zaytseva O, Albert H, Lux A, Krištić J, et al. Targeting B cells in the pre-phase of systemic autoimmunity globally interferes with autoimmune pathology. *iScience.* 2021;24(9):103076. doi: 10.1016/j.isci.2021.103076
 73. Kaegi C, Wuest B, Crowley C, Boyman O. Systematic review of safety and efficacy of second- and third-generation CD20-targeting biologics in treating immune-mediated disorders. *Front Immunol.* 2022;12:788830. doi: 10.3389/fimmu.2021.788830
 74. Furie RA, Aroca G, Cascino MD, Garg JP, Rovin BH, Alvarez A, et al. B-cell depletion with obinutuzumab for the treatment of proliferative lupus nephritis: A randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis.* 2022;81(1):100-107. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-220920
 75. Rovin BH, Furie RA, Ross Terres JA, Giang S, Schindler T, Turchetta A, et al. Kidney outcomes and preservation of kidney function with obinutuzumab in patients with lupus nephritis: A post hoc analysis of the NOBILITY trial. *Arthritis Rheumatol.* 2024;76(2):247-254. doi: 10.1002/art.42734
 76. Thurlings RM, Vos K, Wijbrandts CA, Zwinderman AH, Gerlag DM, Tak PP. Synovial tissue response to rituximab: Mechanism of action and identification of biomarkers of response. *Ann Rheum Dis.* 2008;67(7):917-925. doi: 10.1136/ard.2007.080960
 77. Kamburova EG, Koenen HJ, Borgman KJ, ten Berge IJ, Joosten I, Hilbrands LB. A single dose of rituximab does not deplete B cells in secondary lymphoid organs but alters phenotype and function. *Am J Transplant.* 2013;13(6):1503-1511. doi: 10.1111/ajt.12220
 78. Robinson JJ, Md Yusof MY, Davies V, Wild D, Morgan M, Taylor JC, et al.; MATURA Consortia; MASTERPLANS Consortia. Comprehensive genetic and functional analyses of Fc gamma receptors influence on response to rituximab therapy for autoimmunity. *EBioMedicine.* 2022;86:104343. doi: 10.1016/j.ebiom.2022.104343
 79. Frampton JE. Inebilizumab: First approval. *Drugs.* 2020;80(12):1259-1264. doi: 10.1007/s40265-020-01370-4
 80. Nie T, Blair HA. Inebilizumab: A review in neuromyelitis optica spectrum disorder. *CNS Drugs.* 2022;36(10):1133-1141. doi: 10.1007/s40263-022-00949-7
 81. Merrill JT, Guthridge J, Smith M, June J, Koumpouras F, Machua W, et al. Obexelimab in systemic lupus erythematosus with exploration of response based on gene pathway co-expression patterns: A double-blind, randomized, placebo-controlled, phase 2 trial. *Arthritis Rheumatol.* 2023;75(12):2185-2194. doi: 10.1002/art.42652
 82. Boyles JS, Sadowski D, Potter S, Vukojicic A, Parker J, Chang WY, et al. A nondepleting anti-CD19 antibody impairs B cell function and inhibits autoimmune diseases. *JCI Insight.* 2023;8(13):e166137. doi: 10.1172/jci.insight.166137
 83. Clowse ME, Wallace DJ, Furie RA, Petri MA, Pike MC, Leszczyński P, et al.; EMBODY Investigator Group. Efficacy and safety of epratuzumab in moderately to severely active systemic lupus erythematosus: Results from two phase III randomized, double-blind, placebo-controlled trials. *Arthritis Rheumatol.* 2017;69(2):362-375. doi: 10.1002/art.39856
 84. Gottenberg JE, Dörner T, Bootsma H, Devauchelle-Pensec V, Bowman SJ, Mariette X, et al. Efficacy of epratuzumab, an anti-CD22 monoclonal IgG antibody, in systemic lupus erythematosus patients with associated Sjögren's syndrome: Post hoc analyses from the EMBODY trials. *Arthritis Rheumatol.* 2018;70(5):763-773. doi: 10.1002/art.40425
 85. Hiepe F, Radbruch A. Plasma cells as an innovative target in autoimmune disease with renal manifestations. *Nat Rev Nephrol.* 2016;12(4):232-240. doi: 10.1038/nrneph.2016.20
 86. Holzer MT, Ruffer N, Huber TB, Kötter I, Ostendorf L, Krusche M. Daratumumab for autoimmune diseases: A systematic review. *RMD Open.* 2023;9(4):e003604. doi: 10.1136/rmdopen-2023-003604
 87. Stohl W, Hilbert DM. The discovery and development of belimumab: The anti-BLyS-lupus connection. *Nat Biotechnol.* 2012;30(1):69-77. doi: 10.1038/nbt.2076
 88. Насонов ЕЛ, Попкова ТВ, Лиля АМ. Белimumаб в лечении системной красной волчанки: 20 лет фундаментальных исследований, 10 лет клинической практики. *Научно-практическая ревматология.* 2021;59(4):367-383. [Nasonov EL, Popkova TV, Lila AM. Belimumab in the treatment of systemic lupus erythematosus: 20 years of basic research, 10 years of clinical practice. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2021;59(4):367-383 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2021-367-383
 89. Vincent FB, Morand EF, Schneider P, Mackay F. The BAFF/APRIL system in SLE pathogenesis. *Nat Rev Rheumatol.* 2014;10(6):365-373. doi: 10.1038/nrrheum.2014.33
 90. Wise LM, Stohl W. Belimumab and rituximab in systemic lupus erythematosus: A tale of two B cell-targeting agents. *Front Med (Lausanne).* 2020;7:303. doi: 10.3389/fmed.2020.00303
 91. Shipa M, Santos LR, Nguyen DX, Embleton-Thirsk A, Parvaz M, Heptinstall LL, et al. Identification of biomarkers to stratify response to B-cell-targeted therapies in systemic lupus erythematosus: An exploratory analysis of a randomised controlled trial. *Lancet Rheumatol.* 2022;5(1):e24-e35. doi: 10.1016/S2665-9913(22)00332-0
 92. Kaegi C, Steiner UC, Wuest B, Crowley C, Boyman O. Systematic review of safety and efficacy of atacicept in treating immune-

- mediated disorders. *Front Immunol.* 2020;11:433. doi: 10.3389/fimmu.2020.00433.
93. Merrill JT, Shanahan WR, Scheinberg M, Kalunian KC, Wofsy D, Martin RS. Phase III trial results with blisibimod, a selective inhibitor of B-cell activating factor, in subjects with systemic lupus erythematosus (SLE): Results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis.* 2018;77(6):883-889. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-213032
 94. Merrill JT, van Vollenhoven RF, Buyon JP, Furie RA, Stohl W, Morgan-Cox M, et al. Efficacy and safety of subcutaneous tabalumab, a monoclonal antibody to B-cell activating factor, in patients with systemic lupus erythematosus: Results from ILLUMINATE-2, a 52-week, phase III, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(2):332-340. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207654
 95. Wu D, Li J, Xu D, Merrill JT, van Vollenhoven RF, Liu Y, et al. Telitacept in patients with active systemic lupus erythematosus: results of a phase 2b, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis.* 2024;83(4):475-487. doi: 10.1136/ard-2023-224854
 96. Greco R, Alexander T, Del Papa N, Müller F, Saccardi R, Sanchez-Guijo F, et al. Innovative cellular therapies for autoimmune diseases: Expert-based position statement and clinical practice recommendations from the EBMT practice harmonization and guidelines committee. *EClinicalMedicine.* 2024;69:102476. doi: 10.1016/j.eclinm.2024.102476
 97. Schett G, Mackensen A, Mougiakakos D. CAR T-cell therapy in autoimmune diseases. *Lancet.* 2023;402(10416):2034-2044. doi: 10.1016/S0140-6736(23)01126-1
 98. Chasov V, Zmievskaia E, Ganeeva I, Gilyazova E, Davletshin D, Khaliulin M, et al. Immunotherapy strategy for systemic autoimmune diseases: Betting on CAR-T cells and antibodies. *Antibodies (Basel).* 2024;13(1):10. doi: 10.3390/antib13010010
 99. Merino-Vico A, Frazzei G, van Hamburg JP, Tas SW. Targeting B cells and plasma cells in autoimmune diseases: From established treatments to novel therapeutic approaches. *Eur J Immunol.* 2023;53(1):e2149675. doi: 10.1002/eji.202149675
 100. Mitra A, Barua A, Huang L, Ganguly S, Feng Q, He B. From bench to bedside: The history and progress of CAR T cell therapy. *Front Immunol.* 2023;14:1188049. doi: 10.3389/fimmu.2023.1188049
 101. Cappell KM, Kochenderfer JN. Long-term outcomes following CAR T cell therapy: What we know so far. *Nat Rev Clin Oncol.* 2023;20(6):359-371. doi: 10.1038/s41571-023-00754-1
 102. Mougiakakos D, Krönke G, Völkl S, Kretschmann S, Aigner M, Kharboulitli S, et al. CD19-targeted CAR T cells in refractory systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med.* 2021;385(6):567-569. doi: 10.1056/NEJMc2107725
 103. Mackensen A, Müller F, Mougiakakos D, Böltz S, Wilhelm A, Aigner M, et al. Anti-CD19 CAR T cell therapy for refractory systemic lupus erythematosus. *Nat Med.* 2022;28(10):2124-2132. doi: 10.1038/s41591-022-02017-5
 104. Taubmann J, Müller F, Aigner M, Minopoulou I, Knitz J, Werner D, et al. Tolerability of CAR T cell therapy in autoimmune disease. *Arthritis Rheumatol.* 2023;75(Suppl 9). URL: <https://acrabstracts.org/abstract/tolerability-of-car-t-cell-therapy-in-autoimmune-disease/> (Accessed: 6th May 2024).
 105. Müller F, Taubmann J, Bucci L, Wilhelm A, Bergmann C, Völkl S, et al. CD19 CAR T-cell therapy in autoimmune disease – A case series with follow-up. *N Engl J Med.* 2024;390(8):687-700. doi: 10.1056/NEJMoa2308917
 106. Bergmann C, Müller F, Distler JHW, Györfi AH, Völkl S, Aigner M, et al. Treatment of a patient with severe systemic sclerosis (SSc) using CD19-targeted CAR T cells. *Ann Rheum Dis.* 2023;82(8):1117-1120. doi: 10.1136/ard-2023-223952
 107. Merkt W, Freitag M, Claus M, Kolb P, Falcone V, Röhrich M, et al. Third-generation CD19 CAR-T cell-containing combination therapy in Scl70+ systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis.* 2024;83(4):543-546. doi: 10.1136/ard-2023-225174
 108. Bergmann C, Müller F, Auth J, Taubmann J, Aigner M, Werner D, et al. 6 months-follow up data of systemic sclerosis patients treated with CD19 targeting CAR-T cells. *Arthritis Rheumatol.* 2023;75(Suppl 9). URL: <https://acrabstracts.org/abstract/6-months-follow-up-data-of-systemic-sclerosis-patients-treated-with-cd-19-targeting-car-t-cells/> (Accessed: 3rd May 2024).
 109. Feng J, Hu Y, Chang AH, Huang H. Safety and efficacy of CD19 CAR-T cells for refractory systemic sclerosis: A Phase I clinical trial. *Blood.* 2022;140 (Suppl 1):10335-10336. doi: 10.1182/blood-2022-169265
 110. Müller F, Boeltz S, Knitz J, Aigner M, Völkl S, Kharboulitli S, et al. CD19-targeted CAR T cells in refractory antisynthetase syndrome. *Lancet.* 2023;401(10379):815-818. doi: 10.1016/S0140-6736(23)00023-5
 111. Pecher AC, Hensen L, Klein R, Schairer R, Lutz K, Atar D, et al. CD19-targeting CAR T cells for myositis and interstitial lung disease associated with antisynthetase syndrome. *JAMA.* 2023;329(24):2154-2162. doi: 10.1001/jama.2023.8753
 112. Taubmann J, Knitz J, Müller F, Völkl S, Aigner M, Kleyer A, et al. Rescue therapy of antisynthetase syndrome with CD19-targeted CAR-T cells after failure of several B-cell depleting antibodies. *Rheumatology (Oxford).* 2024;63(1):e12-e14. doi: 10.1093/rheumatology/kead330
 113. Kaul A, Gordon C, Crow MK, Touma Z, Urowitz MB, van Vollenhoven R, et al. Systemic lupus erythematosus. *Nat Rev Dis Primers.* 2016;2:16039. doi: 10.1038/nrdp.2016.39
 114. Tsokos GC, Lo MS, Costa Reis P, Sullivan KE. New insights into the immunopathogenesis of systemic lupus erythematosus. *Nat Rev Rheumatol.* 2016;12(12):716-730. doi: 10.1038/nrrheum
 115. Kansal R, Richardson N, Neeli I, Khawaja S, Chamberlain D, Ghani M, et al. Sustained B cell depletion by CD19-targeted CAR T cells is a highly effective treatment for murine lupus. *Sci Transl Med.* 2019;11(482):eaav1648. doi: 10.1126/scitranslmed.aav1648
 116. Jin X, Xu Q, Pu C, Zhu K, Lu C, Jiang Y, et al. Therapeutic efficacy of anti-CD19 CAR-T cells in a mouse model of systemic lupus erythematosus. *Cell Mol Immunol.* 2021;18(8):1896-1903. doi: 10.1038/s41423-020-0472-1
 117. Schett G, Munoz L, Taubmann J, Aigner M, Bergmann C, Knitz J, et al. CAR T cell therapy leads to long-term abrogation of autoimmunity in SLE patients while vaccination responses are maintained. *Arthritis Rheumatol.* 2023;75(Suppl 9). URL: https://acrabstracts.org/abstract/car-t-cell-therapy-leads-to-long-term-abrogation-of-autoimmunity-in-sle-patients-while-vaccination-responses-are-maintained (Accessed 9th May 2024).
 118. Taubmann J, Müller F, Boeltz S, Völkl S, Aigner M, Kleyer A, et al. Long term safety and efficacy of CAR-T cell treatment in refractory systemic lupus erythematosus – Data from the first seven patients. *Ann Rheum Dis.* 2023;82:93-94. doi: annrheumdis-2023-eular.3736
 119. Krickau T, Naumann-Bartsch N, Aigner M, Kharboulitli S, Kretschmann S, Spoerl S, et al. CAR T-cell therapy rescues adolescent with rapidly progressive lupus nephritis from haemodialysis. *Lancet.* 2024;403(10437):1627-1630. doi: 10.1016/S0140-6736(24)00424-0
 120. Nunez D, Patel D, Volkov J, Wong S, Vorndran Z, Müller F, et al. Cytokine and reactivity profiles in SLE patients following anti-CD19 CART therapy. *Mol Ther Methods Clin Dev.* 2023;31:101104. doi: 10.1016/j.omtm.2023.08.023
 121. Feng J, Hu Y, Chang AH, Huang H. CD19/BCMA CAR-T cell therapy for refractory systemic lupus erythematosus – Safety and preliminary efficacy data from a phase I clinical study. *Blood.* 2023;142(Suppl 1):4835. doi: 10.1182/blood-2023-186669
 122. Wang W, He S, Zhang W, Zhang H, DeStefano VM, Wada M, et al. BCMA-CD19 compound CAR T cells for systemic lupus erythematosus: A phase I open-label clinical trial. *Ann Rheum Dis.* 2024 May 22. doi: 10.1136/ard-2024-225785
 123. Bodansky A, Yu DJ, Rallistan A, Kalaycioglu M, Boonyaratana-kornkit J, Green DJ, et al. Unveiling the autoreactome: Proteome-wide immunological fingerprints reveal the promise of plasma cell depleting therapy. *medRxiv.* 2023:2023.12.19.23300188. doi: 10.1101/2023.12.19.23300188

124. Mueller F., Schwingen R, Stabel L, Aingner M, Taubman J, Kretschmann S, et al. CAR-T cell therapy in patients with refractory autoimmune diseases exhibits less inflammation, toxicities and different cellular dynamics compared to patients with B cell lymphoma. *Blood*. 2023;142(Suppl 1):6871. doi: 10.1182/blood-2023-188830
125. Lodka D, Zschummel M, Bunse M, Rousselle A, Sonnemann J, Kettritz R, et al. CD19-targeting CAR T cells protect from ANCA-induced acute kidney injury. *Ann Rheum Dis*. 2024;83(4):499-507. doi: 10.1136/ard-2023-224875
126. Wang J, Alkrekshi A, Dasari S, Lin HC, Elantably D, Armashi ARA. CD19-targeted chimeric antigen receptor T-cell therapy in patients with concurrent B-cell non-Hodgkin lymphoma and rheumatic autoimmune diseases: A propensity score matching study. *Bone Marrow Transplant*. 2023;58(11):1223-1228. doi: 10.1038/s41409-023-02086-1
127. Bachanova V, Nachman PH. Two for one? CAR-T therapy for lymphoma benefits concurrent autoimmune disorders. *Bone Marrow Transplant*. 2023;58(11):1175-1176. doi: 10.1038/s41409-023-02084-3
128. Schmelz JL, Navsaria L, Goswamy R, Chuang HH, Miranda RN, Lee HJ. Chimeric antigen receptor T-cell therapy's role in antiphospholipid syndrome: A case report. *Br J Haematol*. 2020;188(3):e5-e8. doi: 10.1111/bjh.16266
129. Sheng L, Zhang Y, Song Q, Jiang X, Cao W, Li L, et al. Concurrent remission of lymphoma and Sjögren's disease following anti-CD19 chimeric antigen receptor-T cell therapy for diffuse large B-cell lymphoma: A case report. *Front Immunol*. 2023;14:1298815. doi: 10.3389/fimmu.2023.1298815
130. König MF. The rise of precision cellular therapies. *Nat Rev Rheumatol*. 2024;20(2):69-70. doi: 10.1038/s41584-023-01073-6
131. Aghajanian H, Rurik JG, Epstein JA. CAR-based therapies: Opportunities for immuno-medicine beyond cancer. *Nat Metab*. 2022;4(2):163-169. doi: 10.1038/s42255-022-00537-5
132. Mog B, Shaw E, Hwang M, Pearlman A, DiNapoli S, Paul S, et al. Chimeric autoantigen-T cell receptor (CATCR)-T cell therapies to selectively target autoreactive B cells. *Arthritis Rheumatol*. 2022;74(Suppl 9). URL: <https://acrabstracts.org/abstract/chimeric-autoantigen-t-cell-receptor-catcr-t-cell-therapies-to-selectively-target-autoreactive-b-cells>
133. Solé C, Royo M, Sandoval S, Moliné T, Gabaldón A, Cortés-Hernández J. Precise targeting of autoantigen-specific B cells in lupus nephritis with chimeric autoantibody receptor T cells. *Int J Mol Sci*. 2024;25(8):4226. doi: 10.3390/ijms25084226
134. Meng H, Sun X, Song Y, Zou J, An G, Jin Z, et al. La/SSB chimeric autoantibody receptor modified NK92MI cells for targeted therapy of autoimmune disease. *Clin Immunol*. 2018;192:40-49. doi: 10.1016/j.clim.2018.04.006
135. Whittington KB, Prislavsky A, Beaty J, Albritton L, Radic M, Rosloñec EF. CD8+ T cells expressing an HLA-DR1 chimeric antigen receptor target autoimmune CD4+ T cells in an antigen-specific manner and inhibit the development of autoimmune arthritis. *J Immunol*. 2022;208(1):16-26. doi: 10.4049/jimmunol.2100643
136. Zhang R, Miao J, Zhu P. Regulatory T cell heterogeneity and therapy in autoimmune diseases. *Autoimmun Rev*. 2021;20(5):102715. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102715
137. Doglio M, Ugolini A, Bercher-Brayer C, Camisa B, Toma C, Norata R, et al. Regulatory T cells expressing CD19-targeted chimeric antigen receptor restore homeostasis in systemic lupus erythematosus. *Nat Commun*. 2024;15(1):2542. doi: 10.1038/s41467-024-46448-9
138. Pushpakom S, Iorio F, Evers PA, Escott KJ, Hopper S, Wells A, et al. Drug repurposing: Progress, challenges and recommendations. *Nat Rev Drug Discov*. 2019;18(1):41-58. doi: 10.1038/nrd.2018.168
139. Kingsmore KM, Grammer AC, Lipsky PE. Drug repurposing to improve treatment of rheumatic autoimmune inflammatory diseases. *Nat Rev Rheumatol*. 2020;16(1):32-52. doi: 10.1038/s41584-019-0337-0
140. Orvain C, Boulch M, Bouso P, Allanore Y, Avouac J. Is there a place for chimeric antigen receptor-T cells in the treatment of chronic autoimmune rheumatic diseases? *Arthritis Rheumatol*. 2021;73(11):1954-1965. doi: 10.1002/art.41812
141. Daamen AR, Lipsky PE. Potential and pitfalls of repurposing the CAR-T cell regimen for the treatment of autoimmune disease. *Ann Rheum Dis*. 2024;83(6):696-699. doi: 10.1136/ard-2024-225638
142. Mullard A. CAR T cell therapies raise hopes – and questions – for lupus and autoimmune disease. *Nat Rev Drug Discov*. 2023;22(11):859-861. doi: 10.1038/d41573-023-00166-x
143. Blache U, Tretbar S, Koehl U, Mougiakakos D, Fricke S. CAR T cells for treating autoimmune diseases. *RMD Open*. 2023;9(4):e002907. doi: 10.1136/rmdopen-2022-002907
144. Schett G, Mielenz D, Nagy G, Kronke G. B-cell depletion in autoimmune diseases. *Ann Rheum Dis*. 2024 May 22. doi: 10.1136/ard-2024-225727
145. Lyu X, Gupta L, Tholouli E, Chinoy H. Chimeric antigen receptor T cell therapy: A new emerging landscape in autoimmune rheumatic diseases. *Rheumatology (Oxford)*. 2024;63(5):1206-1216. doi: 10.1093/rheumatology/kead616
146. Salazar-Camarena DC, Palafox-Sánchez CA, Cruz A, Marín-Rosales M, Muñoz-Valle JF. Analysis of the receptor BCMA as a biomarker in systemic lupus erythematosus patients. *Sci Rep*. 2020;10(1):6236. doi: 10.1038/s41598-020-63390-0
147. Leung WK, Ayanambakkam A, Heslop HE, Hill LC. Beyond CD19 CAR-T cells in lymphoma. *Curr Opin Immunol*. 2022;74:46-52. doi: 10.1016/j.coi.2021.09.009
148. Davila ML, Riviere I, Wang X, Bartido S, Park J, Curran K, et al. Efficacy and toxicity management of 19-28z CAR T cell therapy in B cell acute lymphoblastic leukemia. *Sci Transl Med*. 2014;6(224):224ra25. doi: 10.1126/scitranslmed.3008226
149. Enocsson H, Karlsson J, Li HY, Wu Y, Kushner I, Wetterö J, et al. The complex role of C-reactive protein in systemic lupus erythematosus. *J Clin Med*. 2021;10(24):5837. doi: 10.3390/jcm10245837
150. Kretschmann S, Völkl S, Reimann H, Krönke G, Schett G, Achenbach S, et al. Successful generation of CD19 chimeric antigen receptor T cells from patients with advanced systemic lupus erythematosus. *Transplant Cell Ther*. 2023;29(1):27-33. doi: 10.1016/j.jct.2022.10.004
151. Viillard JF, Mercié P, Faure I, Pellegrin JL, Leng B. Successful treatment of lupus with fludarabine. *Lupus*. 1999;8(9):767-769. doi: 10.1191/096120399678840954
152. Illei GG, Yarboro CH, Kuroiwa T, Schlimgen R, Austin HA, Tisdale JF, et al. Long-term effects of combination treatment with fludarabine and low-dose pulse cyclophosphamide in patients with lupus nephritis. 2007;46(6):952-926. doi: 10.1093/rheumatology/kem001
153. Li Y, Cui Q, Liu S, Liu L, Li M, Gao J, et al. Rituximab potentially improves clinical outcomes of CAR-T therapy for r/r B-ALL via sensitizing leukemia cells to CAR-T-mediated cytotoxicity and reducing CAR-T exhaustion. *Cell Oncol (Dordr)*. 2024 Apr 25. doi: 10.1007/s13402-024-00945-7
154. Cambier JC. Therapeutic tactics for targeting B lymphocytes in autoimmunity and cancer. *Eur J Immunol*. 2024;54(1):e2249947. doi: 10.1002/eji.202249947
155. Shah K, Leandro M, Cragg M, Kollert F, Schuler F, Klein C, et al. Disrupting B and T cell collaboration in autoimmune disease: T cell engagers versus CAR T cell therapy? *Clin Exp Immunol*. 2024 Apr 20: uxae031. doi: 10.1093/cei/uxae031
156. Yuan AQ, Yang I, Yuan RQ, Zhao L, Bai L, Meng Q. Targeting CD19 for the treatment of B-cell related autoimmune diseases with a novel T cell engager. *bioRxiv* 2024.02.17.580750; doi: 10.1101/2024.02.17.580750
157. Perico L, Casiraghi F, Sónego F, Todeschini M, Corna D, Cerullo D, et al. Bi-specific autoantigen-T cell engagers as targeted immunotherapy for autoreactive B cell depletion in autoimmune diseases. *Front Immunol*. 2024;15:1335998. doi: 10.3389/fimmu.2024.1335998

158. Nelson R. FDA investigating safety risks in CAR T-cell recipients. *Lancet*. 2023;402(10418):2181. doi: 10.1016/S0140-6736(23)02747-2
159. Wiedmeier-Nutor JE, Iqbal M, Rosenthal AC, Bezerra ED, Garcia-Robledo JE, Bansal R, et al. Response to COVID-19 vaccination post-CAR T therapy in patients with non-Hodgkin lymphoma and multiple myeloma. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2023;23(6):456-462. doi: 10.1016/j.clml.2023.03.002
160. Turesson C, Matteson EL. Malignancy as a comorbidity in rheumatic diseases. *Rheumatology (Oxford)*. 2013;52(1):5-14. doi: 10.1093/rheumatology/kes189
161. Насонов Е.Л. Пандемия коронавирусной болезни 2019 (COVID-19) и аутоиммунные ревматические заболевания: итоги и перспективы. *Научно-практическая ревматология*. 2024;62(1):32-54. [Nasonov EL. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic and autoimmune rheumatic diseases: Outcomes and prospects. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2024;62(1):32-54 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2024-32-54
162. Parayath NN, Stephan SB, Koehne AL, Nelson PS, Stephan MT. *In vitro*-transcribed antigen receptor mRNA nanocarriers for transient expression in circulating T cells *in vivo*. *Nat Commun*. 2020;11(1):6080. doi: 10.1038/s41467-020-19486-2
163. Granit V, Benatar M, Kurtoglu M, Miljković MD, Chahin N, Sahagian G, et al.; MG-001 Study Team. Safety and clinical activity of autologous RNA chimeric antigen receptor T-cell therapy in myasthenia gravis (MG-001): A prospective, multicentre, open-label, non-randomised phase 1b/2a study. *Lancet Neurol*. 2023;22(7):578-590. doi: 10.1016/S1474-4422(23)00194-1
164. Blache U, Popp G, Dünkel A, Koehl U, Fricke S. Potential solutions for manufacture of CAR T cells in cancer immunotherapy. *Nat Commun*. 2022;13(1):5225. doi: 10.1038/s41467-022-32866-0
165. Samsonov NYu, Lomonosov AM. Towards personal gene and cell therapy: Accelerating factors and roadblocks on point-of-care production approach. *Cell Ther Transp*. 2024;13(1):6-15. doi: 10.18620/ctt-1866-8836-13-1-6-15
166. Li Y, Hu Z, Li Y, Wu X. Charting new paradigms for CAR-T cell therapy beyond current Achilles heels. *Front Immunol*. 2024;15:1409021. doi: 10.3389/fimmu.2024.1409021
167. Zhao J, Lin Q, Song Y, Liu D. Universal CARs, universal T cells, and universal CAR T cells. *J Hematol Oncol*. 2018;11(1):132. doi: 10.1186/s13045-018-0677-2
168. Wilhelm A, Chambers D, Müller F, Bozec A, Grieshaber-Bouyer R, Winkler T, et al. Selective CAR-T cell mediated B cell depletion suppresses interferon signature in SLE. *JCI Insight*. 2024 May 9:e179433. doi: 10.1172/jci.insight.179433
169. Leandro MJ, Cambridge G, Ehrenstein MR, Edwards JC. Reconstitution of peripheral blood B cells after depletion with rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2006;54(2):613-620. doi: 10.1002/art.21617
170. Londe AC, Fernandez-Ruiz R, Julio PR, Appenzeller S, Niwold TB. Type I interferons in autoimmunity: Implications in clinical phenotypes and treatment response. *J Rheumatol*. 2023;50(9):1103-1113. doi: 10.3899/jrheum.2022-0827
171. Jiang J, Zhao M, Chang C, Wu H, Lu Q. Type I interferons in the pathogenesis and treatment of autoimmune diseases. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2020;59(2):248-272. doi: 10.1007/s12016-020-08798-2

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

Румянцев А.Г. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1643-5960>

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

Факторы, влияющие на частоту приступов артрита, у пациентов с подагрой, не получающих уратснижающую терапию (результаты пилотного ретроспективного исследования)

М.С. Елисеев, О.В. Желябина, Е.В. Панина

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

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

Контакты: Елисеев Максим Сергеевич, elicmax@yandex.ru
Contacts: Maxim Eliseev, elicmax@yandex.ru

Поступила 24.08.2023
Принята 16.04.2024

Подагра проявляется острыми приступами артрита, частота которых варьирует и непредсказуема.

Цель работы – выявление факторов, связанных с частотой приступов артрита, у пациентов с подагрой, не получавших уратснижающую терапию (УСТ).

Материалы и методы. В ретроспективное когортное исследование были включены 116 пациентов (6 женщин, 110 мужчин) с подагрой, не получавшие УСТ; средний возраст $50,10 \pm 12,05$ года. Оценивались частота приступов артрита за последний год и наличие подкожных тофусов. Анализируемые факторы включали: факт употребления алкоголя; курение; индекс массы тела (ИМТ); артериальное давление (АД); наличие сопутствующих заболеваний; прием диуретиков. При лабораторном исследовании определялись уровни глюкозы, креатинина, креатинфосфокиназы (КФК), γ -глутамилтранспептидазы (ГГТП), щелочной фосфатазы (ЩФ), мочевой кислоты (МК), С-реактивного белка (СРБ), рассчитывалась скорость клубочковой фильтрации (СКФ).

Результаты. Медиана длительности заболевания составила 9,2 [3,9; 15,8] года, числа приступов артрита в год – 5 [2; 6]; у 40% больных отмечалось ≥ 4 приступов артрита в год, у 33,6% – подкожные тофусы. Была выявлена слабая положительная корреляционная связь частоты обострений со значением диастолического АД (ДАД; $p < 0,001$), уровнем ГГТП ($p < 0,001$), КФК ($p = 0,120$) и СРБ сыворотки ($p = 0,040$). Сывороточный уровень МК коррелировал только с количеством подкожных тофусов ($p = 0,017$), но не с частотой приступов артрита ($p = 0,972$). Отмечалась статистически значимая ассоциация числа пациентов, имевших ≥ 4 приступов артрита, с наличием семейного анамнеза подагры (отношение шансов (ОШ) – 1,955; 95%-й доверительный интервал (95% ДИ): 1,224–3,121; $p < 0,05$), тофусов (ОШ=1,746; 95% ДИ: 1,161–2,626; $p = 0,007$), употреблением алкоголя (ОШ=2,656; 95% ДИ: 1,766–3,994; $p < 0,001$), уровнем МК ≥ 540 мкмоль/л (ОШ=1,586; 95% ДИ: 1,041–2,416; $p = 0,031$). У принимающих диуретики приступы развивались чаще ($p < 0,001$).

Вывод. Частота приступов артрита у пациентов с нелеченной подагрой может быть связана с наличием подкожных тофусов, значением ДАД, сывороточным уровнем ГГТП, МК > 540 мкмоль/л, приемом диуретиков и алкоголя.

Ключевые слова: обострение, подагра, мочевая кислота, риск обострения, факторы риска, течение подагры, частота обострений

Для цитирования: Елисеев МС, Желябина ОВ, Панина ЕВ. Факторы, влияющие на частоту приступов артрита, у пациентов с подагрой, не получающих уратснижающую терапию (результаты пилотного ретроспективного исследования). *Научно-практическая ревматология*. 2024;62(3):280–285.

FACTORS AFFECTING THE FREQUENCY OF ARTHRITIS ATTACKS IN PATIENTS WITH GOUT NOT RECEIVING URATE-LOWERING THERAPY (RESULTS OF A PILOT RETROSPECTIVE STUDY)

Maxim S. Eliseev, Olga V. Zheliabina, Elena V. Panina

Gout manifests as acute arthritis attacks, the frequency of which varies and is unpredictable.

The aim of this study was to identify factors associated with the frequency of arthritis attacks in patients with gout who have not received urate-lowering therapy (ULT).

Materials and methods. A retrospective cohort study included 116 patients (6 females, 110 males) with gout, with a mean age of 50.1 ± 12.05 years, who were not receiving ULT. The frequency of arthritis attacks in the past year and the presence of subcutaneous tophi were evaluated. Analyzed factors included alcohol consumption, smoking, body mass index (BMI), blood pressure values, comorbidities, diuretic use, and laboratory tests, including serum levels of glucose, creatinine, creatine phosphokinase (CPK), gamma-glutamyl transpeptidase (GGT), alkaline phosphatase (ALP), uric acid (UA), C-reactive protein (CRP), and estimated glomerular filtration rate (eGFR).

Results. The mean disease duration was 9.2 [3.9; 15.8] years. The average number of arthritis attacks per year was 5 [2; 6], with ≥ 4 arthritis attacks per year observed in 40% of patients, and subcutaneous tophi present in 33.6%. A weak positive correlation was found between the frequency of exacerbations and systolic blood pressure ($p < 0.001$), serum GGT levels ($p < 0.001$), CPK levels ($p = 0.120$), and serum CRP levels ($p = 0.040$). Serum UA levels correlated only with the presence of subcutaneous tophi ($p = 0.017$), but not with the frequency of arthritis attacks ($p = 0.972$). OR > 4 attacks of arthritis was significant for: presence of heredity for gout – 1.955 (95% CI: 1.224–3.121; $p < 0.05$); presence of tophi – 1.746 (95% CI: 1.161–2.626; $p = 0.007$); alcohol consumption – 2.656 (95% CI: 1.766–3.994; $p < 0.001$); in the presence of a sUA level ≥ 540 $\mu\text{mol/l}$ – 1.586 (95% CI: 1.041–2.416; $p = 0.031$). Diuretics users had attacks more frequently ($p < 0.001$).

Conclusion. The frequency of arthritis attacks in untreated gout patients may be associated with the presence of subcutaneous tophi, systolic blood pressure values, serum GGT, uric acid levels (when > 540 $\mu\text{mol/L}$), diuretic use, and alcohol consumption.

Key words: exacerbation, gout, uric acid, risk of exacerbation, risk factors, course of gout, frequency of exacerbations

For citation: Eliseev MS, Zheliabina OV, Panina EV. Factors affecting the frequency of arthritis attacks in patients with gout not receiving urate-lowering therapy (results of a pilot retrospective study). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2024;62(3):280–285 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2024-280-285

Введение

Подагра является наиболее распространенным артритом среди взрослого населения, который чаще всего проявляется либо в виде рецидивирующих остро развивающихся, но в течение нескольких дней/недель купирующихся приступов, моно-/олигоартрита, преимущественно нижних конечностей, либо, при прогрессировании заболевания, в виде хронического артрита, поражающего как мелкие, так и крупные суставы верхних и нижних конечностей с формированием тофусов [1–3]. Подагрический артрит оказывает значительное влияние на качество жизни (КЖ) пациента, связанное со здоровьем, а также на его продуктивность и способность функционировать [4, 5]. Так, в многовариантных моделях, прогнозирующих исходы на основе наличия тофусов и количества обострений у 620 пациентов с подагрой, после корректировки по возрасту, полу и времени, прошедшему с момента постановки диагноза, как обострения (≥ 4), так и тофусы (≥ 1) были связаны со снижением КЖ по суммарному счету физического и психического компонентов и общей оценке состояния здоровья (для всех $p < 0,05$) [3].

Этиопатогенез подагры хорошо изучен: основной причиной ее возникновения является развитие гиперурикемии (ГУ) как одной из ключевых стадий заболевания. Однако хорошо известно, что повышение уровня мочевой кислоты (МК) в сыворотке встречается гораздо чаще, чем подагра, а это означает, что дополнительные факторы увеличивают риск развития как подагры, так и обострений заболевания. По мере увеличения уровня МК образуется больше кристаллов моноуратов натрия и повышается риск развития приступов артрита [6]. Таким образом, хроническая ГУ является важным фактором риска развития подагры, а также острых приступов артрита. Однако ее нельзя считать единственным фактором, определяющим развитие подагры и тяжесть ее течения.

Тяжесть подагры, включая частоту приступов артрита, ассоциируется с молодым возрастом, длительностью течения заболевания, полом (у женщин подагра встречается реже, но быстрее прогрессирует и протекает тяжелее), ожирением, употреблением алкоголя, сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями и обменными нарушениями, снижением функции почек и т. д. [7–9]. Наконец, на риск приступов артрита могут разнонаправлено, в зависимости от длительности их приема, влиять и уратснижающие препараты [10].

Целью нашей работы является анализ связи различных факторов, которые могут влиять на риск обострения у пациентов с подагрой, не получавших уратснижающую терапию (УСТ).

Материалы и методы

В одномоментное одноцентровое наблюдательное исследование включались пациенты с подагрой, обратившиеся в ФГБНУ «Научно-исследовательский

институт ревматологии им. В.А. Насоновой» в период с 01.09.2018 по 01.08.2023.

Критериями включения были возраст старше 18 лет, диагноз подагры, соответствующий критериям Американской коллегии ревматологов/Европейского альянса ревматологических ассоциаций (ACR/EULAR, American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology) 2015 г. [11]. Критериями не включения были прием уратснижающих препаратов на протяжении как минимум года на момент скрининга; постоянный прием нестероидных противовоспалительных препаратов и/или колхицина и/или глюкокортикоидов (не менее 1 месяца) до начала исследования.

Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом; все пациенты подписали информированное согласие.

Всем пациентам, прошедшим скрининг, проводился сбор анамнеза, включающий демографические данные (пол, возраст), наличие отягощенной наследственности по подагре, употребление алкоголя (≥ 1 условной единицы в неделю, что соответствует 10–12 г спирта) без уточнения количества и кратности, факт курения на момент опроса, соблюдение гипопуриновой диеты. Оценивались антропометрические параметры: рост, масса тела, окружность талии, индекс массы тела (ИМТ) по формуле Кеттле (отношение массы тела в килограммах к длине тела в метрах, возведенной в квадрат), уровень артериального давления (АД). Клиническая характеристика подагры включала определение частоты острых приступов артрита за предшествующий исследованию календарный год (наличие приступа определялось пациентом самостоятельно при соответствии следующим условиям: боль в суставе > 3 баллов из 10, горячий сустав на ощупь, припухлость сустава и оценка состояния как наличие приступа (≥ 3 из 4 условий) или боль > 3 баллов и оценка состояния как наличие приступа (оба условия) [12], наличие подкожных тофусов. Лабораторные исследования включали определение глюкозы, креатинина, креатинфосфокиназы (КФК), γ -глутамилтранспептидазы (ГГТП), щелочной фосфатазы (ЩФ), мочевой кислоты (МК), С-реактивного белка (СРБ). Расчетная скорость клубочковой фильтрации (рСКФ) вычислялась при помощи уравнения СКД-ЕРІ.

Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v. 3.1.8 (ООО «Статтех», Россия). Для качественных признаков представлены абсолютные (n) и относительные (%) величины, для количественных – медиана, 25-й и 75-й перцентили, $M \pm SD$. Направление и теснота корреляционной связи между двумя количественными показателями оценивались с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена (при распределении показателей, отличным от нормального). Сравнение процентных долей при анализе четырехпольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью критерия χ^2 Пирсона (при значениях ожидаемого явления более 10), точного критерия Фишера (при значениях ожидаемого

явления менее 10). Общая классификация корреляционных связей: коэффициент корреляции $>0,70$ считался показателем сильной, или тесной, связи; $0,50-0,69$ – средней, или заметной; $0,30-0,49$ – умеренной; $0,20-0,29$ – слабой связи. Сравнивались количество обострений за год и следующие показатели: наследственность по подагре, количество пораженных суставов за время болезни, прием алкоголя, курение, пол, использование гипопуриновой диеты, наличие подкожных тофусов, избыточного веса, мочекаменной болезни; сывороточного уровня МК ≥ 540 мкмоль/л, рентгенологических признаков подагры, ожирения.

Результаты

Характеристика включенных в исследование 116 пациентов с подагрой представлена в таблице 1.

Большинство пациентов были мужчинами, возраст пациентов варьировал от 25 до 78 лет. Ожирение было выявлено в 56% случаев. У 40% больных количество приступов артрита за предшествующий год было ≥ 4 . Более чем

Таблица 1. Характеристика больных ($n=116$)

Показатели	Значения
Мужчины/женщины, n (%)	110/6 (94,8/5,2)
Возраст (годы), $M \pm SD$	50,10 \pm 12,05
Длительность подагры (годы), Me [25-й; 75-й перцентили]	9,2 [3,9; 15,8]
≥ 4 приступов артрита в год, n (%)	47 (40,5)
Наличие тофусов, n (%)	39 (33,6)
Частота приступов артрита за последний год, Me [25-й; 75-й перцентили]	5 [2; 6]
Курение, n (%)	23 (19,8)
Факт употребления алкоголя, n (%)	26 (22,4)
Прием диуретиков, n (%)	87 (75)
ИМТ ($кг/м^2$), $M \pm SD$	30,2 \pm 4,4
ИМТ ≥ 30 $кг/м^2$, n (%)	65 (56)
САД (мм рт. ст.), $M \pm SD$	138 \pm 19
ДАД (мм рт. ст.), $M \pm SD$	90,6 \pm 12,9
СРБ (мг/л), Me [25-й; 75-й перцентили]	14,4 [4,2; 19,1]
Холестерин (ммоль/л), $M \pm SD$	5,65 \pm 1,37
Глюкоза (ммоль/л), $M \pm SD$	5,3 \pm 0,7
Креатинин (мкмоль/л), $M \pm SD$	101,53 \pm 31,15
ГГТП (ед/л), Me [25-й; 75-й перцентили]	66,4 [11,2; 475,1]
ТГ (ммоль/л), $M \pm SD$	1,3 \pm 0,6
Щелочная фосфатаза (ед/л), $M \pm SD$	151,5 \pm 60,8
КФК (ед/л), Me [25-й; 75-й перцентили]	100,1 [56,2; 118,1]
рСКФ (мл/мин/1,73 m^2), $M \pm SD$	72,4 \pm 20,5
МК (мкмоль/л), $M \pm SD$	496,5 \pm 112,5

Примечание: ИМТ – индекс массы тела; САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; СРБ – С-реактивный белок; ГГТП – γ -глутамилтранспептидаза; ТГ – триглицериды; КФК – креатинфосфокиназа; рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации; МК – мочевая кислота

у каждого третьего пациента выявлялись подкожные тофусы, в 60% случаев – рентгенологические признаки подагры.

Ниже представлены результаты корреляционного анализа уровня МК в крови с другими клиническими и лабораторными параметрами (табл. 2).

Таблица 2. Результаты корреляционного анализа исходного уровня мочевой кислоты с другими параметрами у пациентов с подагрой ($n=116$)

Показатели	Характеристика корреляционной связи с сывороточным уровнем МК, мкмоль/л		
	Коэффициент корреляции	Теснота связи по шкале Чеддока	p
Возраст	0,136	Слабая	0,146
Частота обострений	-0,003	Нет связи	0,972
Количество тофусов	0,221	Слабая	0,017
ИМТ	0,110	Слабая	0,240
ДАД	0,522	Заметная	$<0,001$
САД	0,072	Нет связи	0,444
Глюкоза	0,117	Слабая	0,211
ГГТП	0,406	Умеренная	$<0,001$
Креатинин	0,109	Слабая	0,246
КФК	0,181	Слабая	0,120
Щелочная фосфатаза	-0,029	Нет связи	0,757
СРБ	0,191	Слабая	0,040
рСКФ	-0,021	Нет связи	0,550

Примечание: МК – мочевая кислота; ИМТ – индекс массы тела; ДАД – диастолическое артериальное давление; САД – систолическое артериальное давление; ГГТП – γ -глутамилтранспептидаза; КФК – креатинфосфокиназа; СРБ – С-реактивный белок; рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации

По данным анализа, сывороточный уровень МК коррелировал с количеством подкожных тофусов, сывороточными уровнями СРБ и ГГТП, а также с ДАД, тогда как ассоциация между уровнем ГУ и частотой приступов артрита отсутствовала.

В сыворотке больных, употреблявших и не употреблявших алкоголь, уровень МК составлял 543 ± 11 и 471 ± 92 мкмоль/л соответственно ($p=0,001$).

Далее был проведен анализ взаимосвязи частоты обострений и различных количественных показателей, результаты которого представлены в таблице 3.

По данным анализа была выявлена слабая положительная корреляционная связь частоты обострений со значением ДАД и уровнем ГГТП (табл. 3). Частота обострений также прямо коррелировала с количеством тофусов, уровнями КФК и СРБ сыворотки, но корреляционная связь была слабой и статистически не значимой. Число приступов за год у пациентов, принимавших диуретики, было статистически значимо выше, чем у тех, кто их не принимал, его медиана составила соответственно 5 [3–11] и 3 [1–6] ($p<0,001$).

Вероятность развития ≥ 4 приступов артрита в год была статистически значимо выше при отягощенной наследственности по подагре (отношение шансов

Таблица 3. Результаты анализа корреляции частоты обострений с другими параметрами (n=116)

Показатели	Характеристика корреляционной связи с частотой приступов артрита, число в год		
	Коэффициент корреляции	Теснота связи по шкале Чеддока	<i>p</i>
Возраст	0,027	Нет связи	0,776
Количество тофусов	0,108	Слабая	0,252
ИМТ	-0,001	Нет связи	0,992
ДАД	0,266	Слабая	0,004
САД	0,057	Нет связи	0,541
ГГТП	0,297	Слабая	0,001
МК	-0,003	Нет связи	0,972
Креатинин	-0,004	Нет связи	0,962
КФК	0,119	Слабая	0,310
ЩФ	-0,080	Нет связи	0,401
СРБ	0,112	Слабая	0,232
СКФ	0,017	Нет связи	0,411

Примечание: ИМТ – индекс массы тела; ДАД – диастолическое артериальное давление; САД – систолическое артериальное давление; ГГТП – γ -глутамил-транспептидаза; МК – мочевая кислота; КФК – креатинфосфокиназа; ЩФ – щелочная фосфатаза; СРБ – С-реактивный белок; СКФ – скорость клубочковой фильтрации

(ОШ) – 1,955; 95%-й доверительный интервал (95% ДИ): 1,224–3,121; $p < 0,05$), наличии тофусов (ОШ=1,746; 95% ДИ: 1,161–2,626; $p = 0,007$), употреблении алкоголя (ОШ=2,656; 95% ДИ: 1,766–3,994; $p < 0,001$), уровне МК в сыворотке крови ≥ 540 мкмоль/л (ОШ=1,586; 95% ДИ: 1,041–2,416; $p = 0,031$).

Обсуждение

ГУ на сегодняшний день считается доказанным и важнейшим фактором риска развития подагры. Уже более века известно, что уровень МК выше точки насыщения может привести к образованию кристаллов уратов, отложения которых в полости суставов являют собой основное и необходимое условие для развития острых приступов артрита, а в дальнейшем – хронической тофусной подагры [13, 14]. Ещё в 2004 г. А. Shoji и соавт. [15], ретроспективно изучив данные историй болезни 267 пациентов с подагрой, имевших по крайней мере хотя бы один острый приступ подагрического артрита в анамнезе, сопоставили сывороточный уровень МК с частотой приступов. Вполне ожидаемо оказалось, что чем выше в данном исследовании был средний сывороточный уровень МК за 3-летний период наблюдения, тем большей была частота обострений подагры более чем через год после первого визита в клинику. Однако даже если концентрация МК сыворотки была ниже целевого уровня (< 360 мкмоль/л), доля пациентов с рецидивирующими приступами подагры превышала 10%, и зависимость не была строго линейной. Более того, в течение первого года наблюдения вероятность приступов была выше у пациентов, принимавших уратснижающие препараты. Данный факт объясняется тем, что медикаментозное снижение уровня уратов в крови в краткосрочной перспективе приводит к увеличению частоты приступов подагры [16]. Это послужило причиной включения нами

в исследуемую выборку исключительно пациентов, не принимавших уратснижающие средства. Кроме того, исследование проводилось нами во внеприступный период, учитывая, что в течение острого приступа артрита сывороточный уровень МК резко снижается относительно такового во внеприступный период. По данным W. Umano и соавт. [17], эти различия довольно весомы: $7,5 \pm 1,4$ мг/дл во время острого приступа и $8,5 \pm 0,9$ мг/дл вне обострения ($p < 0,0001$). Отличительной чертой нашей работы является и ретроспективный анализ частоты приступов после визита к врачу, так как в этом случае рекомендации не могут повлиять на течение заболевания, и анализировались, таким образом, исключительно пациенты с «естественным» течением подагры.

В нашем случае корреляция уровня урикемии с частотой приступов артрита отсутствовала, а вероятность частых (≥ 4 в год) приступов статистически значимо возросла только при уровне МК сыворотки ≥ 540 мкмоль/л, что могло быть следствием влияния на частоту обострений иных факторов, среди которых особого внимания заслуживает СРБ, уровень которого в сыворотке крови прямо коррелировал со значением урикемии. Так как новая парадигма подагры трактует ее как острое, полностью прекращающееся и рецидивирующее, а хроническое, постепенно прогрессирующее воспаление, не прерывающееся и во внеприступный период [18], резонно предположить, что базовый уровень СРБ, отражающий наличие хронического воспалительного процесса, будет тем выше, чем тяжелее протекает заболевание. В нашем случае высокий уровень СРБ можно объяснить хроническим воспалительным процессом у пациентов с длительным (в среднем более 9 лет) и «естественным» течением заболевания (отсутствии УСТ). К. Yoshida и соавт. [19] постфактум проанализировали причинно-следственные связи между применением канакинумаба (исследование CANTOS (Canakinumab Anti-Inflammatory Thrombosis Outcome Study)) и риском развития приступов подагрического артрита у 9 221 пациента без подагры и 747 пациентов с подагрой. Оказалось, что в подгруппе подагры относительный риск (ОР) приступа артрита при сравнении канакинумаба с плацебо составил 0,58 (95% ДИ: 0,36–0,95), при этом изменение уровня СРБ было хорошим биомаркером положительного эффекта лечения (косвенный эффект, рассчитанный по уровню СРБ был защитным, пропорциональная оценка эффективности составила 31%, а при использовании распределения Вейбулла – 47%). Важно, что по результатам CANTOS превентивная эффективность канакинумаба в отношении приступов артрита не зависела от исходного уровня МК сыворотки как у пациентов с наличием подагры, так и среди пациентов с отсутствием анамнестических данных о приступах артрита (то есть с исходным отсутствием подагры), при этом препарат на уровень МК крови влияния не оказывал [20]. Еще одним интересным фактом являются данные уже цитированного исследования, результаты которого свидетельствовали о корреляции между снижением уровня МК сыворотки во время приступа и уровнем СРБ ($r = 0,762$; $p < 0,0001$), при этом воспалительный процесс ассоциировался с увеличением экскреции МК [17].

Не стало неожиданностью и наличие продемонстрированной нами связи между уровнем ГГТП сыворотки и частотой приступов. W. Liu и соавт. [21] проанализировали несколько простых, доступных маркеров (рСКФ,

почечная гипоекскреция МК, уровень МК, ГТПП, глюкозы, триглицеридов, аланинаминотрансферазы (АЛТ), общего билирубина, холестерина липопротеидов высокой плотности сыворотки крови и рН мочи) в отношении возможной связи с тофусной формой подагры (тофусы выявлялись при общем осмотре и по данным ультразвукового исследования). Наличие тофусов независимо коррелировало с рСКФ, содержанием МК, ГТПП и АЛТ, а лучшим маркером для дифференциации безтофусной и тофусной подагры было соотношение ГТПП/АЛТ, которое коррелировало с длительностью ГУ. Известная как биомаркер гепатобилиарных заболеваний, ГТПП также принимает участие в окислительно-восстановительных процессах как вне, так и внутри клетки, участвуя в патогенезе сердечно-сосудистых и других заболеваний, являясь маркером метаболических нарушений в рамках метаболического синдрома (МС) [22, 23]. Связь же МС, его компонентов и функции почек с ГУ, подагрой и тяжестью ее течения, включая частоту приступов артрита, напротив, известна довольно давно [9, 24]. Она прослеживалась и в нашей работе в виде выявленной прямой корреляции уровня МК сыворотки, а также частоты приступов артрита со значением ДАД. Слабая прямая корреляция была также установлена для сывороточного уровня МК с уровнем гликемии натощак и ИМТ, но она не была статистически значимой.

Наименее понятной, но заслуживающей внимания можно считать выявленную нами ассоциацию концентрации МК сыворотки и частоты приступов артрита с уровнем КФК, хотя теснота связи по шкале Чеддока была слабой и также не являлась статистически значимой. Тем не менее, есть данные крупнейшего популяционного исследования, демонстрирующего положительную, не зависящую от других факторов, корреляцию между сывороточными уровнями МК и КФК как у мужчин, так и у женщин. У последних было рассчитано пороговое значение МК, оказывающее влияние на уровень КФК, составившее 428,3 мкмоль/л ($p=0,039$). Важно, что хотя данное значение и соответствует гиперурикемии, но связь между показателями была в виде перевернутой U-образной кривой, что затрудняет однозначную интерпретацию результатов [25].

Предикторная роль в отношении частоты приступов артрита не была нами установлена для такого кажущегося незыблемым фактора, как высокопуриновая диета. Следует уточнить, что хотя риск частых приступов артрита у принимающих алкоголь был выше, представляемые пациентами сведения о приеме алкоголя часто субъективны и не всегда достоверны [26], влияние нарушений диеты и употребление

спиртных напитков, скорее, могут быть триггерами конкретного приступа [27]. Они, вероятнее всего, не являются определяющими для течения подагры [28, 29], тем более что пищевые пристрастия у пациентов с подагрой и бессимптомной ГУ, по крайней мере в отношении мясных продуктов, схожи [30]. Следует, однако, отметить, что сывороточный уровень МК при употреблении алкоголя даже от 2 условных единиц в день был намного выше, чем у совсем не употребляющих алкоголь ($p=0,001$).

Наконец, еще одной причиной высокой частоты приступов артрита был прием диуретиков, что, с точки зрения влияния на прогрессирование подагры, совпадает с результатами других работ: например, по данным N. Dalbeth и соавт. [31], наличие тофусов при подагре ассоциируется с симптоматикой заболевания (более высокой частотой приступов артрита, интенсивностью боли, частым приемом симптоматических средств (колхицина, глюкокортикоидов)), а также с приемом диуретиков и рСКФ, но не с уровнем МК сыворотки.

Таким образом, несмотря на наличие многочисленных данных о факторах риска подагры и триггерах острых приступов артрита, до сих пор невозможно предугадать, как будет протекать заболевание в каждом конкретном случае, и условно выделить пациентов, у которых приступы будут развиваться чаще и болезнь прогрессировать быстрее. При этом рассматривать сывороточный уровень МК в качестве единственного маркера быстрого прогрессирования заболевания (высокой частоты приступов) как минимум неверно. В этом отношении могут быть полезны такие показатели, как ГТПП, прием диуретиков и алкоголя, повышение ДАД и, возможно, маркеры хронического воспаления (СРБ), КФК. Необходимо проведение дальнейших исследований в данном направлении.

Работа выполнена в рамках фундаментальной научной темы «Разработка междисциплинарной персонализированной модели оказания помощи пациентам с аутовоспалительными дегенеративными заболеваниями» (№ 1021051403074-2).

Прозрачность исследования

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

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

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

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Abhishek A, Valdes AM, Zhang W, Doherty M. Association of serum uric acid and disease duration with frequent gout attacks: A case-control study. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2016;68(10):1573-1577. doi: 10.1002/acr.22855
2. Елисеев МС. Классификационные критерии подагры (рекомендации ACR/EULAR). *Научно-практическая ревматология*. 2015; 53(6): 581-585. [Eliseev MS. Gout classification criteria (ACR/EULAR guidelines). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(6):581-585 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2015-581-585
3. Khanna PP, Nuki G, Bardin T, Tausche AK, Forsythe A, Goren A, Vietri J, et al. Tophi and frequent gout flares are associated with impairments to quality of life, productivity, and increased healthcare resource use: Results from a cross-sectional survey. *Health Qual Life Outcomes*. 2012;10:117. doi: 10.1186/1477-7525-10-117
4. Кузьмина АП, Лазаренко ОН. Показатели качества жизни и функционального статуса больных артериальной гипертензией с коморбидной подагрой. *Семейная медицина*. 2019;82(2):89-93. [Kuzmina AP, Lazarenko NE. Indicators of quality of life and functional status of patients with arterial hypertension and gout. *Family Medicine*. 2019;82(2):89-93 (In Russ.)]. doi: 10.30841/2307-5112.2.2019.175658
5. Singh JA, Strand V. Gout is associated with more comorbidities, poorer health-related quality of life and higher healthcare utilisation in US veterans. *Ann Rheum Dis*. 2008;67(9):1310-1316. doi: 10.1136/ard.2007.081604

6. Dalbeth N, Phipps-Green A, Frampton C, Neogi T, Taylor WJ, Merriman TR. Relationship between serum urate concentration and clinically evident incident gout: An individual participant data analysis. *Ann Rheum Dis*. 2018;77(7):1048-1052. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-212288
7. Neogi T, Chen C, Niu J, Chaisson C, Hunter DJ, Zhang Y. Alcohol quantity and type on risk of recurrent gout attacks: An internet-based case-crossover study. *Am J Med*. 2014;127(4):311-318. doi: 10.1016/j.amjmed.2013.12.019
8. Елисеев МС, Чикаленкова НА, Барскова ВГ. Клинические особенности подагры у женщин: результаты сравнительного исследования. *Научно-практическая ревматология*. 2014;52(2):178-182. [Eliseev MS, Chikalenkova NA, Barskova VG. Clinical features of gout in women: The results of a comparative study. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(2):178-182 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-178-182
9. Елисеев МС, Барскова ВГ. Метаболический синдром при подагре. *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2008;6:29-32. [Eliseev MS, Barskova VG. Metabolic syndrome in gout. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2008;6:29-32 (In Russ.)].
10. Чикина МН. Профилактика приступов артрита при назначении уратснижающей терапии у больных подагрой. *Научно-практическая ревматология*. 2018;56(6):760-766. [Chikina MN. Prevention of arthritis attacks in the use of urate-lowering therapy in patients with gout. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(6):760-766 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2018-760-766
11. Neogi T, Jansen TL, Dalbeth N, Fransen J, Schumacher HR, Berendsen D, et al. 2015 gout classification criteria: An American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheumatol*. 2015;67(10):2557-2568. doi: 10.1002/art.39254
12. Gaffo AL, Schumacher HR, Saag KG, Taylor WJ, Dinnella J, Outman R, et al. Developing a provisional definition of flare in patients with established gout. *Arthritis Rheum*. 2012;64(5):1508-1517. doi: 10.1002/art.33483
13. Brill JM, McCarty DJ. Studies on the nature of gouty tophus. *Ann Intern Med*. 1964;60:486-505. doi: 10.7326/0003-4819-60-3-486
14. Bursill D, Taylor WJ, Terkeltaub R, Kuwabara M, Merriman TR, Grainger R, et al. Gout, hyperuricemia, and crystal-associated disease network consensus statement regarding labels and definitions for disease elements in gout. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2019;71(3):427-434. doi: 10.1002/acr.23607
15. Shoji A, Yamanaka H, Kamatani N. A retrospective study of the relationship between serum urate level and recurrent attacks of gouty arthritis: Evidence for reduction of recurrent gouty arthritis with antihyperuricemic therapy. *Arthritis Rheum*. 2004;51(3):321-325. doi: 10.1002/art.20405
16. Becker MA, Schumacher HR Jr, Wortmann RL, MacDonald PA, Eustace D, Palo WA, et al. Febuxostat compared with allopurinol in patients with hyperuricemia and gout. *N Engl J Med*. 2005;353(23):2450-2461. doi: 10.1056/NEJMoa050373
17. Urano W, Yamanaka H, Tsutani H, Nakajima H, Matsuda Y, Taniguchi A, et al. The inflammatory process in the mechanism of decreased serum uric acid concentrations during acute gouty arthritis. *J Rheumatol*. 2002;29(9):1950-1953.
18. Dalbeth N, Choi HK, Joosten LAB, Khanna PP, Matsuo H, Perez-Ruiz F, et al. Gout. *Nat Rev Dis Primers*. 2019;5(1):69. doi: 10.1038/s41572-019-0115-y
19. Yoshida K, Glynn RJ, Choi HK, Everett BM, Li Y, MacFadyen JG, et al. Canakinumab's effect against subsequent gout flares and high-sensitivity C-reactive protein levels: A causal mediation analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2023;75(4):817-824. doi: 10.1002/acr.24832
20. Solomon DH, Glynn RJ, MacFadyen JG, Libby P, Thuren T, Everett BM, et al. Relationship of interleukin-1 β blockade with incident gout and serum uric acid levels: Exploratory analysis of a randomized controlled trial. *Ann Intern Med*. 2018;169(8):535-542. doi: 10.7326/M18-1167
21. Liu W, Song H, Man S, Li H, Gao S. Simple metabolic markers associated with tophaceous gout. *Clin Rheumatol*. 2021;40(12):5047-5053. doi: 10.1007/s10067-021-05861-x
22. Corti A, Belcastro E, Dominici S, Maellaro E, Pompella A. The dark side of gamma-glutamyltransferase (GGT): Pathogenic effects of an 'antioxidant' enzyme. *Free Radic Biol Med*. 2020;160:807-819. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2020.09.005
23. Громова МА, Цурко ВВ, Кисляк ОА, Дворников АС. Биохимические показатели крови у пациентов с подагрой и бессимптомной гиперурикемией: предикторы артрита. *Лечебное дело*. 2022;3-4:64-70. [Gromova MA, Tsurko VV, Kislyak OA, Dvornikov AS. Biochemical parameters in blood of patients with gout and asymptomatic hyperuricemia: Predictors of arthritis. *Lechebnoe delo*. 2022;3-4:64-70 (In Russ.)]. doi: 10.24412/2071-5315-2022-12919
24. Mackie SL, Dejaco C, Appenzeller S, Camellino D, Duftner C, Gonzalez-Chiappe S, et al. British Society for Rheumatology guideline on diagnosis and treatment of giant cell arteritis: Executive summary. *Rheumatology (Oxford)*. 2020;59(3):487-494. doi: 10.1093/rheumatology/kez664
25. Chen X, You J, Zhou M, Ma H, Huang C. The association between serum uric acid and creatine phosphokinase in the general population: NHANES 2015–2018. *BMC Cardiovasc Disord*. 2023;23(1):296. doi: 10.1186/s12872-023-03333-5
26. Барскова ВГ, Елисеев МС, Насонова ВА, Насонов ЕЛ. Алкоголь и клиническая картина у больных подагрой. *Современная ревматология*. 2007;1:37-42. [Barskova VG, Eliseev MS, Nasonova VA, Nasonov EL. Alcohol and the clinical picture of gout. *Modern Rheumatology Journal*. 2007;1:37-42 (In Russ.)].
27. Chen SY, Chen CL, Shen ML, Kamatani N. Trends in the manifestations of gout in Taiwan. *Rheumatology (Oxford)*. 2003;42(12):1529-1533. doi: 10.1093/rheumatology/keg422
28. Елисеев МС. Рекомендации Американской коллегии ревматологов (2020 г.) по ведению больных подагрой: что нового и что спорно. *Научно-практическая ревматология*. 2021;59(2):129-133. [Eliseev MS. ACR management guidelines for the treatment of gout: What's new and what's controversial. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2021;59(2):129-133 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2021-129-133
29. Nieradko-Iwanicka B. The role of alcohol consumption in pathogenesis of gout. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2022;62(25):7129-7137. doi: 10.1080/10408398.2021.1911928
30. Елисеев МС, Желябина ОВ, Черемушкина ЕВ. Сравнение частоты и количества употребления в пищу мясных продуктов у пациентов с подагрой и асимптоматической гиперурикемией (предварительные данные пилотного исследования). *PMЖ. Медицинское обозрение*. 2023;7(7):445-451. [Eliseev MS, Zhelyabina OV, Cheremushkina EV. Frequency and quantity comparison of meat and fish products consumption in patients with gout and asymptomatic hyperuricemia (preliminary data of the pilot study). *Russian Medical Inquiry*. 2023;7(7):445-451 (In Russ.)]. doi: 10.32364/2587-6821-2023-7-7-7
31. Dalbeth N, House ME, Horne A, Taylor WJ. Reduced creatinine clearance is associated with early development of subcutaneous tophi in people with gout. *BMC Musculoskelet Disord*. 2013;14:363. doi: 10.1186/1471-2474-14-363

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

Желябина О.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5394-7869>

Панина Е.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4383-9872>

Клиническое значение нарушения метаболизма железа у больных с высокой активностью ревматоидного артрита

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

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

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

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

Поступила 26.02.2024
Принята 16.04.2024

Цель исследования – изучить основные клинические проявления ревматоидного артрита (РА) и спектр сопутствующих заболеваний в зависимости от уровня гепсидина у больных с высокой воспалительной активностью.

Материал и методы. В анализ вошли 78 пациентов (средний возраст 48,9±15,5 года) с достоверным РА с медианой длительности заболевания 108 [48; 204] мес. У всех пациентов была диагностирована высокая или средняя активность заболевания (оценка по DAS28-СОЭ (Disease Activity Score 28 с определением скорости оседания эритроцитов) составляла в среднем 5,2±1,7). Определялись показатели обмена железа, уровень гепсидина и интерлейкина 6.

Выделены три группы пациентов. В первой уровень гепсидина в сыворотке крови был ниже нормы (менее 40 пг/мл), во второй оставался в пределах референсных значений (40–120 пг/мл), в третьей был повышен (более 120 пг/мл).

Результаты. При РА с высокой активностью вне зависимости от уровня гемоглобина у 83% больных отмечались нарушения метаболизма железа. Сниженный уровень гепсидина в сыворотке был диагностирован в 40% случаев (группа I); у 34 больных была выявлена очень высокая концентрация гепсидина (группа III). Основные клинические проявления РА, активность по DAS28 и длительность болезни были сопоставимы во всех трех группах. Наибольшее число сопутствующих заболеваний было диагностировано у пациентов с РА с высоким уровнем гепсидина. Статистически значимо чаще ($p<0,05$) встречались хроническая обструктивная болезнь легких (26%), эндокринная патология (22%; в том числе сахарный диабет, заболевания щитовидной железы, ожирение), поражение почек (21%) и сердечно-сосудистой системы (60%). При дефиците железа наиболее частой сопутствующей патологией оказалось поражение желудочно-кишечного тракта (35%, включая эрозивный гастрит, язвенную болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки и т. д.), второй по частоте была патология сердечно-сосудистой системы (32%). В этой же группе у каждого десятого к моменту включения в исследование была смена двух классов генно-инженерных биологических препаратов и/или таргетных синтетических базисных противовоспалительных препаратов.

Заключение. Результаты настоящего исследования иллюстрируют необходимость дальнейшего изучения патогенетических путей нарушений метаболизма железа для формирования научно обоснованных подходов к персонализированному лечению широкого спектра иммуновоспалительных заболеваний, к числу которых относится РА.

Ключевые слова: метаболизм железа, ревматоидный артрит, гепсидин, ферроптоз

Для цитирования: Галушко ЕА, Семашко АС, Лиля АМ. Клиническое значение нарушения метаболизма железа у больных с высокой активностью ревматоидного артрита. *Научно-практическая ревматология*. 2024;62(3):286–292.

THE CLINICAL SIGNIFICANCE OF IRON METABOLISM DISORDERS IN PATIENTS WITH HIGH ACTIVITY OF RHEUMATOID ARTHRITIS

Elena A. Galushko¹, Anna S. Semashko¹, Alexander M. Lila^{1,2}

Aim – to study the clinical manifestations of rheumatoid arthritis (RA) and the spectrum of concomitant diseases, depending on the level of hepcidin in patients with high inflammatory activity.

Material and methods. The analysis included 78 patients (48.9±15.5 years) with RA, disease duration of 108 [48; 204] months. All patients were diagnosed with high or medium inflammatory activity of the disease (DAS28-ESR (Disease Activity Score 28 with erythrocyte sedimentation rate detection – 5.2). Indicators of iron metabolism, levels of hepcidin and interleukin 6 were determined.

Three subgroups of patients were identified: subgroup I – with serum hepcidin levels below the reference values (less than 40 pg/ml); subgroup II – with hepcidin levels within the reference values (40–120 pg/ml); subgroup III – patients with high hepcidin levels (more than 120 pg/ml).

Results. It was found that in RA with high inflammatory activity, regardless of the hemoglobin level, disorders in iron metabolism were noted in 83% of cases. Reduced serum hepcidin levels were diagnosed in 40% of cases (subgroup I), on average, very high hepcidin values were detected in every second ($n=34$; subgroup III). The main clinical manifestations of RA, DAS28 activity and duration of the disease were comparable in all three subgroups. The largest number of concomitant diseases were diagnosed in RA patients with high levels of hepcidin. Chronic obstructive pulmonary disease (26%), endocrine pathology – 22% (diabetes mellitus, thyroid diseases, obesity), chronic kidney disease (21%) and cardiovascular disease (60%) were significantly more common ($p<0.05$). With iron deficiency, the most common pathology was gastrointestinal tract damage – 35% (erosive gastritis, peptic ulcer of the stomach and duodenum, etc.), the second most common was pathology of the cardiovascular system (32%). In the same subgroup, one in ten had a change of two classes of bDMARDs/tsDMARDs by the time of the study.

Conclusion. The results of this study illustrate the need for further study of the pathogenetic pathways of iron metabolism disorders in order to form scientifically sound approaches to personalized treatment of a wide range of immunoinflammatory rheumatic diseases, including RA.

Key words: iron metabolism, rheumatoid arthritis, hepcidin, ferroptosis

For citation: Galushko EA, Semashko AS, Lila AM. The clinical significance of iron metabolism disorders in patients with high activity of rheumatoid arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2024;62(3):286-292 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2024-286-292

Введение

Несомненный и оправданный интерес исследователей к изучению патофизиологии метаболизма железа не угасает в последнее десятилетие [1]. И это не случайно, поскольку со временем стало очевидным, что расшифровка природы патологических процессов, характеризующихся нарушением обмена железа, имеет фундаментальное значение для формирования научно обоснованных подходов к персонализированному лечению широкого спектра иммуновоспалительных заболеваний, к числу которых относится ревматоидный артрит (РА) [2–4].

Исторически считалось, что дефицит железа и перегрузка железом связаны исключительно с гематологическими заболеваниями, в частности с анемией. [5, 6]. Однако, как показывают современные научные разработки в области молекулярно-клеточных технологий, нарушения регуляции обмена железа сопряжены с вторичной митохондриальной патологией и играют важную роль в развитии таких заболеваний, как сахарный диабет, нейродегенеративные расстройства, онкологические заболевания, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), хроническая болезнь почек (ХБП), атеросклероз и РА [7, 8].

Растущее количество данных свидетельствует о том, что клеточный дисбаланс железа непосредственно участвует в образовании активных форм кислорода, которые могут вызывать окислительное повреждение клеток с дисфункцией митохондрий. Активные формы кислорода также важны для ферроптоза, железозависимой иммуногенной гибели клеток [9, 10], которая характеризуется митохондриальными морфологическими изменениями и имеет сложную регуляторную сеть. Клетки, подвергшиеся ферроптозу, демонстрируют уменьшение объема митохондрий, увеличение плотности митохондриальной мембраны, уменьшение или исчезновение митохондриальных крист и разрыв наружной мембраны митохондрий [7, 9].

Ферроптозу постепенно стали уделять внимание при изучении патогенеза РА, поскольку было доказано, что многие продукты ферроптоза являются медиаторами воспаления [10]. Получены данные, доказывающие, что метаболизм железа и перекисное окисление липидов являются ключевыми факторами, приводящими к ферроптозу клеток при РА [11, 12].

Потенциальными регуляторами ферроптоза считаются клеточные железорегуляторные белки, железозависимые ферменты и гепсидин, отвечающий за системный метаболизм железа через взаимодействие с ферропортином [9–11].

Доказано, что экспрессия гепсидина повышается в ситуациях, когда необходимо снизить системный уровень железа, например, при вторичной перегрузке железом тканей во время хронического воспаления и инфекции. И наоборот, выработка гепсидина подается во время дефицита железа и гипоксии, чтобы увеличить системную доступность железа для клеток. Из-за своей ключевой роли

в метаболизме железа и патогенезе его нарушений гепсидин стал перспективной мишенью для изучения митохондриальных дисфункций и ферроптоза при различных хронических заболеваниях [7, 13, 14].

Уникальный опыт, накопленный в ревматологии в процессе изучения особенностей анемии при РА и собственно анемии хронического воспаления (АХВ), также осветил ряд вопросов, связанных с разнонаправленными патогенетическими механизмами метаболизма железа и поддержанием системного воспаления [4, 15, 16] Поэтому дальнейшее изучение путей регуляции и синтеза гепсидина при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях, в частности при РА, может иметь немаловажное значение для выявления патогенетических механизмов, лежащих в основе формирования резистентности к проводимой терапии, а также к появлению у пациентов тяжелой сопутствующей патологии, затрудняющей назначение адекватной терапии [14, 17].

В связи с этим целью нашего исследования явилось изучение основных клинических проявлений РА и спектра сопутствующих заболеваний в зависимости от уровня гепсидина у больных с высокой воспалительной активностью.

Материал и методы

Включены 78 пациентов, соответствующих критериям РА Американской коллегии ревматологов/Европейского альянса ревматологических ассоциаций (ACR/EULAR, American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology) 2010 г., госпитализированных в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой в связи с неэффективностью проводимой ранее терапии.

Средний возраст больных составил 48,9±15,5 года, медиана длительности заболевания – 108 [48; 204] мес. У всех больных РА, находящихся на стационарном лечении, была диагностирована высокая или средняя активность заболевания. Ни у одного больного, включенного в исследование, не было низкой активности или ремиссии. Большинство пациентов были позитивны по ревматоидному фактору и антителам к циклическому цитруллинированному пептиду (69,2% и 62,8% соответственно).

Всем больным проводилось унифицированное клинико-инструментальное обследование. Изучались показатели обмена железа: сывороточное железо (СЖ), общая железосвязывающая способность сыворотки (ОЖСС), насыщение трансферрина железом (НТЖ) и ферритин сыворотки (ФС). Концентрацию гепсидина определяли методом прямого иммуноферментного анализа (ИФА; набор The Quantikine Human Immunoassay ELISA, R & D Systems, США), интерлейкина (ИЛ) 6 – методом ИФА с помощью набора RayBio Human IL-6 ELISA (R & D Systems, США).

В соответствии с целью исследования изучаемая выборка больных РА была разделена на три группы в зависимости от уровня гепсидина, характеризующего запасы железа в организме.

В первой группе уровень гепсидина в сыворотке крови был ниже нормы (менее 40 пг/мл, что косвенно указывало на дефицит железа), во второй он оставался в пределах референсных значений (40–120 пг/мл, что характерно для нормального метаболизма железа), в третьей ($n=34$) он был повышен (более 120 пг/мл).

На данном этапе в исследование включались пациенты с РА, не имевшие острой кровопотери, мегалобластной и гемолитической анемии, а также тяжелых сопутствующих заболеваний и хронических заболеваний в стадии декомпенсации (онкологические заболевания, туберкулез, хроническое неспецифическое заболевание легких в стадии обострения, ХБП 4–5-й ст., хронический активный гепатит, хроническая сердечная недостаточность в стадии декомпенсации, тяжелый синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания).

У каждого пациента производился анализ документации и анамнестических данных с акцентом на сопутствующие заболевания. При необходимости для уточнения характера сопутствующей патологии использовался перечень основных лабораторных обследований, применяемых в рутинной клинической практике.

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

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

Результаты

В результате проведенного исследования было установлено, что при РА с высокой активностью и неэффективностью предшествующей терапии вне зависимости от уровня гемоглобина (табл. 1) только у 17% ($n=13$) больных уровень гепсидина, характеризующий метаболизм железа,

был в пределах референсных значений (группа II). У остальных пациентов отмечались нарушения метаболизма железа. Сниженный уровень гепсидина в сыворотке (группа I) вне зависимости от уровня гемоглобина был диагностирован в 40% случаев ($n=31$), у 34 больных были выявлены очень высокие значения гепсидина (группа III).

Анализ показателей обмена железа и эритроцитарных индексов (табл. 1) показал, что III группа характеризовалась статистически значимо более высокими значениями средней концентрации гемоглобина в эритроците (МСНС, mean corpuscular hemoglobin concentration), среднего содержания гемоглобина в эритроците (МСН, mean corpuscular hemoglobin) и объема клетки (МСV, mean corpuscular volume), а также высоким уровнем ФС и НТЖ со сниженным содержанием трансферрина. Все вышеперечисленные изменения косвенно могут указывать на вторичную перегрузку железом. В I группе, характеризующейся низкой концентрацией гепсидина в крови, уровни СЖ, ФС, НТЖ были снижены. Данные изменения специфичны для дефицита железа (как явного, так и латентного). Во II и III группах отмечались высокие уровни ФС, являющегося острофазовым показателем.

В таблице 2 представлена клиническая характеристика больных РА. Во всех трех группах больные были сопоставимы по возрасту, активности (по DAS28 (Disease Activity Score 28)) и длительности болезни. Однако только у больных с нарушенным метаболизмом железа (I и III группы) III и IV рентгенологические стадии РА встречались статистически значимо чаще, чем при нормальных показателях обмена железа (в 32% и 9%, 29% и 12% случаев соответственно). В III группе отмечались более высокие уровни С-реактивного белка (СРБ), и ИЛ-6. В этой же группе чаще диагностировались системные проявления (33,5%), наиболее частыми из которых являлись ревматоидные узелки и синдром Шегрена (23,1% и 20,1% соответственно). В I и II группах частота системных проявлений составила 24% и 22% соответственно. Эрозивный артрит в I, II и III группах был диагностирован у 61,5%, 58% и 64% больных соответственно.

Таблица 1. Показатели метаболизма железа и эритроцитарные индексы у больных ревматоидным артритом

Показатели	I группа ($n=31$)	II группа ($n=13$)	III группа ($n=34$)
Гепсидин (нг/мл), Ме [25-й; 75-й перцентили]	9,6 [1; 17,4]*	86,5 [68,1; 103,4]**	192,4 [144,9; 209,7]***
Гемоглобин (г/л)	119,5±15,0	121,3±18,4	129,5±18,2***
Гематокрит (%)	36,2±3,8	37,8±4,7	38,2±4,5
МСН (пг)	26,8±3,6	27,3±3,4	28,8±3,1***
МСV (фл)	83,9±6,4	85,3±7,6**	89,5±7,3***
МСНС (г/л)	311,8±20,2	320,5±15,2	324,4±20,3***
СЖ (мкм/л)	9,4±5,1*	11,3 ±7,4	13,4±5,6
Ферритин (нг/мл)	64,9±42,4*	105,6±98,4	133,5±118,7***
Трансферрин (нг/мл)	36,3±5,0	33,9±2,5	31,8±2,5***
ОЖСС (мкм/л)	54,7 ±11,9*	44,3±8,1	44,7±9,9
НТЖ (%)	19,0±13,2*	28,7±22,0	37,1±11,1***

Примечание: результаты представлены как $M\pm\sigma$, если не указано иначе; МСН – среднее содержание гемоглобина в эритроците (mean corpuscular hemoglobin); МСV – объем клетки (mean corpuscular volume); МСНС – средняя концентрация гемоглобина в эритроците (mean corpuscular hemoglobin concentration); СЖ – сывороточное железо; ОЖСС – общая железосвязывающая способность сыворотки; НТЖ – насыщение трансферрина железом; * – различия статистически значимы при $p_{(I-II)}<0,05$; ** – различия статистически значимы при $p_{(I-III)}<0,05$; *** – различия статистически значимы при $p_{(I-III)}<0,05$

Таблица 2. Клиническая характеристика больных ревматоидным артритом в зависимости от уровня гепсидина

Показатели	I группа (n=31)	II группа (n=13)	III группа (n=34)
Возраст (лет), M±s	47,4±14,4	43,5±19,2	50,3±14,4
Длительность болезни (годы), Me [25-й; 75-й перцентили]	9 [4; 18]	7 [3; 15]	9,5 [4; 17]
DAS28, M±σ	5,3±1,1	5,2±1,0	5,2±0,9
Рентгенологическая стадия (%)			
I стадия	10	8	3
II стадия	49	84	56
III стадия	29*	0**	32
IV стадия	12	8	9
Эрозивный артрит, %	61,5	58	64
Число болезненных суставов, Me [25-й; 75-й перцентили]	9 [5; 13]	7 [4; 10]	7 [2; 8]
Число припухших суставов, Me [25-й; 75-й перцентили]	6 [3; 9]	5 [2; 6]	5 [3; 7]
Боль по визуальной аналоговой шкале (мм), M±s	74,2±14,7	63,2±12,7	58,9±14,9***
СРБ (мг/л), Me [25-й; 75-й перцентили]	4,8 [1,4; 12,2]*	8,1 [2,3; 48,8]**	16,5 [2,2; 28,6]***
СОЭ (мм/ч), Me [25-й; 75-й перцентили]	19 [13; 28]	21 [11; 48]	22,5 [13; 61]
ИЛ-6 (нг/мл), Me [25-й; 75-й перцентили]	4,5 [0,5; 28,6]*	17,1 [0,6; 81,7]	22,6 [2,7; 74,7]***

Примечание: DAS28 – Disease Activity Score 28; СРБ – С-реактивный белок; СОЭ – скорость оседания эритроцитов; ИЛ-6 – интерлейкин 6; * – различия статистически значимы при $p_{(I-II)} < 0,05$; ** – различия статистически значимы при $p_{(II-III)} < 0,05$; *** – различия статистически значимы при $p_{(I-III)} < 0,05$

В соответствии с целью нашего исследования нами была проанализирована частота основных хронических сопутствующих заболеваний в зависимости от нарушений метаболизма железа (рис. 1). В I группе, характеризующейся признаками дефицита железа, наиболее часто встречаемой патологией оказалось поражение желудочно-кишечного тракта (ЖКТ; 35%), включая эрозивный гастрит, язвенную болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки и т. д.; второй по частоте была патология сердечно-сосудистой системы (32%). Наибольшее число сопутствующих заболеваний было диагностировано у больных РА с высоким уровнем гепсидина. Как видно из представленной диаграммы, наиболее высокая ($p < 0,05$) частота ХОБЛ (26%), эндокринной патологии (22%; в том числе сахарный диабет, заболевания

щитовидной железы, ожирение), поражения почек (21%) и сердечно-сосудистой системы (60%) наблюдалась в III группе с признаками перегрузки железом по сравнению с двумя другими.

Обращают на себя внимание (рис. 2) различия по частоте анемии. При нарушениях метаболизма железа, характеризующихся сниженным уровнем гепсидина, она была статистически значимо выше ($p < 0,05$), чем в остальных изучаемых группах. При нормальной концентрации гепсидина анемия диагностирована в 38,5% случаев

Учитывая, что в нашей выборке все пациенты имели в анамнезе неэффективность предшествующей терапии, нами также была проанализирована частота рефрактерного РА в зависимости от нарушений метаболизма железа (рис. 3).



Рис. 1. Частота основных сопутствующих заболеваний в зависимости от характера нарушений метаболизма железа: ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания; ХБП – хроническая болезнь почек; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

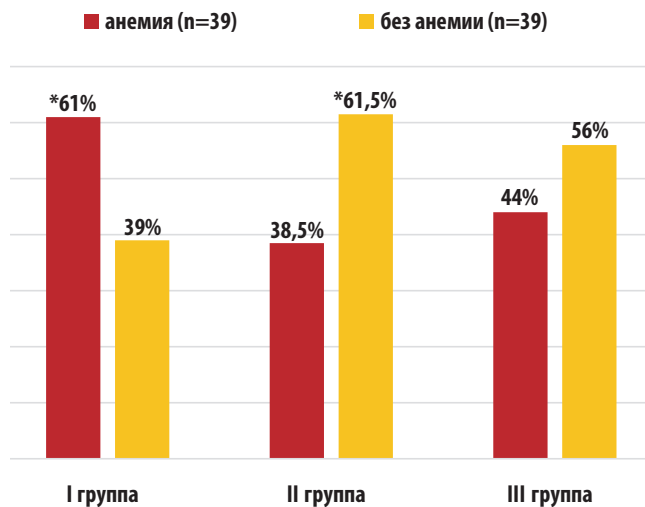


Рис. 2. Частота анемии у больных ревматоидным артритом в зависимости от уровня гепсидина

В группе с высоким уровнем гепсидина (III группа) не было выявлено ни одного пациента с рефрактерным течением РА. Однако у каждого десятого пациента с признаками дефицита железа (I группа) к моменту включения в исследование была смена двух классов генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) и/или таргетных синтетических базисных противовоспалительных препаратов (тсБПВП).

Обсуждение

За последние два десятилетия были достигнуты значительные успехи в лечении РА, однако большое число пациентов демонстрируют резистентность к нескольким БПВП и не достигают ремиссии и/или низкой активности заболевания [2, 17]. Это остается постоянной клинической проблемой.

Резистентность к терапии при РА может быть связана со многими факторами, имеющими как субъективную, так и объективную природу. Условно выделяют несколько подтипов «рефрактерности» к терапии при РА: множественную «рефрактерность», связанную с особенностями патогенеза РА, развитие которой определяется нарушениями фармакокинетики ГИБП, и «мнимую (невоспалительную) рефрактерность», которая преимущественно не зависит от объективных признаков воспаления [17].

В качестве одной из возможных причин резистентности к терапии рассматриваются нарушения метаболизма железа [4, 11, 12], и это не случайно, поскольку доказано, что железо влияет на иммунные эффекторные пути макрофагов и, следовательно, на дифференцировку Т-клеток, регулируя активность интерферона γ , образование оксида азота и пластичность Т-хелперных клеток [1, 3]. Считается, что местная и системная доступность железа определяет эффективность антимикробных иммунных эффекторных путей и может оказывать влияние на врожденный иммунный ответ организма [1, 6].

Обсуждается также роль железозависимой гибели клеток («ферроптоза») и митохондриальной дисфункции в возникновении и прогрессировании РА [9, 11–13].

При РА по этой проблеме проводились лишь единичные исследования, однако их результаты совпадают

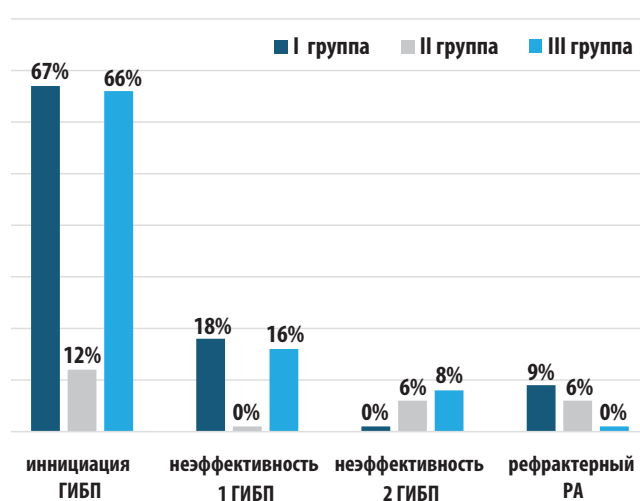


Рис. 3. Частота рефрактерного ревматоидного артрита в зависимости от нарушений метаболизма железа: ГИБП – генно-инженерный биологический препарат

с данными серии работ по участию ферроптоза в развитии рака [18, 19], а также других социально-значимых заболеваний, таких как инфаркт миокарда, сердечная недостаточность, атеросклероз, ХОБЛ, COVID-19 и др. [9, 10]. Появились первые исследования, показавшие повышение уровня перекисного окисления липидов и железа в синовиальной оболочке и синовиальной жидкости у больных РА с высокой воспалительной активностью по сравнению с умеренной активностью заболевания [20]. Это подтверждается повышенной экспрессией тяжелой цепи ферритина в синовиальной оболочке и фибробластоподобных синовиоцитах при РА [21].

Учитывая вышесказанное, нами предпринята попытка проанализировать уровень гепсидина в популяции больных РА с высокой воспалительной активностью.

В результате проведенного исследования впервые в России было установлено, что у 83% больных РА с высокой воспалительной активностью и неэффективностью предшествующей терапии вне зависимости от уровня гемоглобина выявляются нарушения метаболизма железа. Нами были выделены две основные группы больных активным РА, которые характеризуются разнонаправленными изменениями со стороны обмена железа: с высоким уровнем сывороточного гепсидина, косвенно указывающим на возможную вторичную перегрузку железом, и с признаками латентного или явного дефицита железа. Эти группы были сопоставимы по возрасту, активности и длительности болезни, а также по основным клинико-иммунологическим показателям, за исключением более высокой концентрации СРБ и ИЛ-6 при высоком уровне гепсидина, что согласуется с результатами, полученными ранее при изучении АХВ у больных РА [5, 6, 16].

Наиболее интересными и перспективными результатами, полученными при сравнении вышперечисленных групп, являются различия по сопутствующим заболеваниям и наличию «рефрактерного» РА.

В группе больных с высоким уровнем гепсидина нами была выявлена не только наибольшая частота сопутствующих заболеваний, но и определённый спектр патологии (ХОБЛ, ХБП, сердечно-сосудистые и эндокринные заболевания), при которых доказано наличие митохондриальных

нарушений и участие ферроптоза в развитии болезни [7, 10, 22]. В рамках нашего пилотного исследования не был предусмотрен анализ времени возникновения собственно РА и сопутствующих заболеваний. Поэтому ответить на вопрос, что возникло первично, не представляется возможным. В этой же группе был выявлен высокий уровень СРБ, ИЛ-6 и ФС, что косвенно может подтверждать гипотезу о патогенетической связи особенностей обмена железа и воспаления при РА с формированием определенного фенотипа болезни.

По всей видимости, процесс можно представить следующим образом. При активном РА высокий уровень гепсидина обеспечивает связывание и последующее разрушение ферропортина (клеточного экспортера железа) на латеральной мембране эритроцитов двенадцатиперстной кишки и в макрофагах селезенки. Железо остается в «ловушке», в клетке. Возникает дисбаланс железа, активирующий нижестоящие патогенетические пути. Ферритин, уровень которого зависит от содержания железа в макрофагах и концентрации ИЛ-6, поддерживает и усиливает воспаление. В свою очередь воспаление приводит к избыточному накоплению железа в органах и тканях, не предназначенных для хранения запасов железа, и, как следствие, к окислительным повреждениям белков и клеточных структур, митохондриальной дисфункции, ведущей к гибели клеток, с дальнейшей дистрофической и/или фиброзной трансформацией тканей и необратимыми нарушениями структуры и функций таких органов, как печень, сердце, почки, поджелудочная железа и т. д.

Кроме того, такие сопутствующие заболевания, как ХОБЛ, ХБП, хроническая сердечная недостаточность и сахарный диабет, также способствуют активации и повышению уровня гепсидина [14, 22, 23]. При сочетании РА с вышеперечисленными заболеваниями, скорее всего, возникает порочный круг, способствующий повышению воспалительной активности, утяжелению течения РА и формированию определенного фенотипа заболевания. Учитывая малочисленность нашей выборки, требуются дальнейшие исследования для подтверждения или опровержения данной гипотезы.

Данных по изучению метаболизма железа в ревматологии пока не накоплено, однако исследования, проведенные при раке различной локализации, доказали, что повышенный уровень гепсидина приводит к повышению уровня клеточного железа и является важным элементом прогрессирования болезни [18, 23]. Высокая экспрессия гепсидина вызывает деградацию ферропортина, что предотвращает экспорт железа из клеток, увеличивает лабильный пул железа в опухолевых клетках, помогая им пролиферировать. Результаты, полученные при изучении наследственного гемохроматоза, а также COVID-19, продемонстрировали, что значительное повышение уровня гепсидина в сы-

воротке крови вызывает повреждение тканей, связанное с окислительным стрессом, и приводит к развитию фиброза [12, 22, 24]. Также есть данные о том, что уровень сывороточного железа на верхней границе нормы, но при отсутствии перегрузки железом является фактором риска первичного рака печени, что подтверждает роль железа в канцерогенезе [19].

Удивительно, что несмотря на высокую частоту ХОБЛ, ХБП, эндокринной патологии, при которых описана главенствующая роль оси гепсидин – ферропортин, в группе с высоким уровнем гепсидина нам не удалось выявить «рефрактерного» РА. Однако в группе с низким уровнем гепсидина (характеризующимся дефицитом железа – как истинным, так и латентным) у каждого десятого пациента была смена двух классов ГИБП/тсБПВП. Возможно, данная особенность связана с субъективной оценкой своего состояния пациентами, которые не достигали ремиссии из-за общего состояния утомляемости и/или усталости на фоне имеющегося как явного (у 61% – анемия), так и латентного дефицита железа (без развития анемии). Как показали соответствующие исследования [14, 15], дефицит железа ухудшает метаболизм скелетных мышц. Основные механизмы не полностью охарактеризованы, но предполагается участие сигнальных путей, зависящих от доступности кислорода и железа, включая путь, связанный с фактором, индуцируемым гипоксией [1, 3]. В подтверждение правильности данного суждения именно в этой группе были выявлены высокие значения уровня боли по визуальной аналоговой шкале, а также имелось поражение ЖКТ, являющееся фактором риска развития дефицита железа.

Таким образом, результаты настоящего исследования иллюстрируют необходимость дальнейшего изучения нарушений метаболизма железа при иммунновоспалительных ревматических заболеваниях, в частности при РА, для выявления патогенетических механизмов, лежащих в основе формирования резистентности к проводимой терапии, а также способствующих появлению тяжелой сопутствующей патологии, затрудняющей назначение адекватной терапии.

Исследование проводилось в рамках Государственного задания по теме № 1021051503137-7.

Прозрачность исследования

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

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

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

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Roemhild K, von Maltzahn F, Weiskirchen R, Knüchel R, von Stillfried S, Lammers T. Iron metabolism: Pathophysiology and pharmacology. *Trends Pharmacol Sci.* 2021;42(8):640-656. doi: 10.1016/j.tips.2021.05.001
2. Насонов Е.Л. Современная концепция аутоиммунитета в ревматологии. *Научно-практическая ревматология.* 2023;61(4):397-420. [Nasonov E.L. Modern concept of autoimmunity in rheumatology. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science*

and Practice. 2023;61(4):397-420 (In Russ.)). doi: 10.47360/1995-4484-2023-397-420

3. Petzer V, Theurl I, Weiss G. Established and emerging concepts to treat imbalances of iron homeostasis in inflammatory diseases. *Pharmaceuticals (Basel).* 2018;11(4):135. doi: 10.3390/ph11040135
4. Лила АМ, Галушко ЕА, Семашко АС. Патфизиология метаболизма железа и гепсидин: перспективы изучения в ревматологии. *Научно-практическая ревматология.* 2022;60(5):

- 519-525. [Lila AM, Galushko EA, Semashko A.S. Pathophysiology of iron and hepcidin metabolism: Research perspectives in rheumatology. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2022;60(5):519-525 (In Russ.)]. doi:10.47360/1995-4484-2022-519-525
5. Weiss G. Anemia of chronic disorders: New diagnostic tools and new treatment strategies. *Semin Hematol*. 2015;52(4):313-320. doi: 10.1053/j.seminhematol.2015.07.004
 6. Cappellini MD, Comin-Colet J, de Francisco A, Dignass A, Doehner W, Lam CS, et al.; IRON CORE Group. Iron deficiency across chronic inflammatory conditions: International expert opinion on definition, diagnosis, and management. *Am J Hematol*. 2017;92(10):1068-1078. doi: 10.1002/ajh.24820
 7. Murphy M, Hartley R. Mitochondria as a therapeutic target for common pathologies. *Nat Rev Drug Discov*. 2018;17:865-886. doi: 10.1038/nrd.2018.174
 8. Богатырева АИ, Герасимова ЕВ, Кириченко ТВ, Маркина ЮВ, Попкова ТВ, Шалыгина МВ, и др. Провоспалительная активация моноцитов у пациентов с иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями (предварительные результаты). *Научно-практическая ревматология*. 2023;61(6):744-750. [Bogatyрева AI, Gerasimova EV, Kirichenko TV, Markina YuV, Popkova TV, Shalygina MV, et al. Pro-inflammatory activation of monocytes in patients with immunoinflammatory rheumatic diseases. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2023;61(6):744-750 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2023-744-750
 9. Stockwell BR, Friedmann Angeli JP, Bayir H, Bush AI, Conrad M, Dixon SJ, et al. Ferroptosis: A regulated cell death nexus linking metabolism, redox biology, and disease. *Cell*. 2017;171(2):273-285. doi: 10.1016/j.cell.2017.09.021
 10. Chang S, Tang M, Zhang B, Xiang D, Li F. Ferroptosis in inflammatory arthritis: A promising future. *Front Immunol*. 2022;13:955069. doi: 10.3389/fimmu.2022.955069
 11. Long L, Guo H, Chen X, Liu Y, Wang R, Zheng X, et al. Advancement in understanding the role of ferroptosis in rheumatoid arthritis. *Front Physiol*. 2022;13:1036515. doi: 10.3389/fphys.2022.1036515
 12. Zhao T, Yang Q, Xi Y, Xie Z, Shen J, Li Z, et al. Ferroptosis in rheumatoid arthritis: A potential therapeutic strategy. *Front Immunol*. 2022;13:779585. doi: 10.3389/fimmu.2022.779585
 13. Xie Z, Hou H, Luo D, An R, Zhao Y, Qiu C. ROS-dependent lipid peroxidation and reliant antioxidant ferroptosis-suppressor protein 1 in rheumatoid arthritis: A covert clue for potential therapy. *Inflammation*. 2021;44(1):35-47. doi: 10.1007/s10753-020-01338-2
 14. Rauf A, Shariati MA, Khalil AA, Bawazeer S, Heydari M, Plygun S, et al. Hepcidin, an overview of biochemical and clinical properties. *Steroids*. 2020;160:108661. doi: 10.1016/j.steroids.2020.108661
 15. Cappellini MD, Scaramellini N, Motta I. Iron status in chronic inflammatory disease: Therapeutic implications. *Pol Arch Intern Med*. 2023;133(2):16430. doi: 10.20452/pamw.16430
 16. Галушко ЕА, Бельский ДА. Современные аспекты диагностики и лечения анемии у больных ревматоидным артритом. *Научно-практическая ревматология*. 2012;50(5):98-105. [Galushko EA, Belenkiy DA. Modern aspects of diagnosis and treatment of anemia in rheumatoid arthritis patients. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2012;50(5):98-105 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2012-1189
 17. Насонов ЕЛ, Олюнин ЮА, Лила АМ. Ревматоидный артрит: проблемы ремиссии и резистентности к терапии. *Научно-практическая ревматология*. 2018;56(3):263-271. [Nasonov EL, Olyunin YuA, Lila AM. Rheumatoid arthritis: The problems of remission and therapy resistance. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(3):263-271 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2018-263-271
 18. Gao W, Wang X, Zhou Y, Wang X, Yu Y. Autophagy, ferroptosis, pyroptosis, and necroptosis in tumor immunotherapy. *Signal Transduct Target Ther*. 2022;7(1):196. doi: 10.1038/s41392-022-01046-3
 19. Lei G, Zhuang L, Gan B. Targeting ferroptosis as a vulnerability in cancer. *Nat Rev Cancer*. 2022;22(7):381-396. doi: 10.1038/s41568-022-00459-0
 20. Wu J, Feng Z, Chen L, Li Y, Bian H, Geng J, et al. TNF antagonist sensitizes synovial fibroblasts to ferroptotic cell death in collagen-induced arthritis mouse models. *Nat Commun*. 2022;13(1):676. doi: 10.1038/s41467-021-27948-4
 21. Ling H, Li M, Yang C, Sun S, Zhang W, Zhao L, et al. Glycine increased ferroptosis via SAM-mediated GPX4 promoter methylation in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2022;61(11):4521-4534. doi: 10.1093/rheumatology/keac069
 22. Qin Y, Qiao Y, Wang D, Tang C, Yan G. Ferritinophagy and ferroptosis in cardiovascular disease: Mechanisms and potential applications. *Biomed Pharmacother*. 2021;141:111872. doi: 10.1016/j.biopha.2021.111872
 23. Xia J, Si H, Yao W, Li C, Yang G, Tian Y, et al. Research progress on the mechanism of ferroptosis and its clinical application. *Exp Cell Res*. 2021;409(2):112932. doi: 10.1016/j.yexcr.2021.112932
 24. Gupta Y, Maciorowski D, Medernach B, Becker DP, Durvasula R, Libertin CR, et al. Iron dysregulation in COVID-19 and reciprocal evolution of SARS-CoV-2: Natura nihil frustra facit. *J Cell Biochem*. 2022;123(3):601-619. doi: 10.1002/jcb.30207

Галушко Е.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2776-4276>
 Семашко А.С. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2692-7942>
 Лила А.М. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6068-3080>

Иммуногенность, эффективность и безопасность трехвалентной инактивированной гриппозной сплит-вакцины у больных анкилозирующим спондилитом и псориатическим артритом

М.М. Баранова¹, Н.В. Муравьева¹, Б.С. Белов¹, М.Е. Диатропов^{1,2}

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» 115522, Российская Федерация, Москва, Каширское шоссе, 34а
²ФГБНУ Институт проблем экологии и эволюции им. А.Н. Северцова РАН 119071, Российская Федерация, Москва, Ленинский просп., 33

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology 115522, Russian Federation, Moscow, Kashirskoye Highway, 34A
²Severtsov Institute of Ecology and Evolution, Russian Academy of Sciences 119071, Russian Federation, Moscow, Leninsky avenue, 33

Контакты: Баранова Марина Михайловна, baranovamarina103@gmail.com

Contacts: Marina Baranova, baranovamarina103@gmail.com

Поступила 25.12.2023
Принята 16.04.2024

Согласно данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), во всем мире ежегодные эпидемии гриппа приводят примерно к 3–5 млн случаев тяжелых форм заболевания и к 250–500 тыс. случаев смерти. Проблема течения и исходов гриппа является актуальной и для больных иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями (ИВРЗ), в том числе спондилоартритами (SpA). Однако данные по иммуногенности эффективности и безопасности гриппозных вакцин у больных SpA ограничены.

Цель исследования – изучить иммуногенность, эффективность и безопасность трехвалентной инактивированной гриппозной сплит-вакцины у больных анкилозирующим спондилитом (АС) и псориатическим артритом (ПсА), наблюдавшихся в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой.

Материалы и методы. В открытое проспективное сравнительное исследование было включено 94 человека: 42 пациента со SpA (28 – с АС, 14 – с ПсА) и 52 человека контрольной группы (КГ) без ИВРЗ. Вакцинацию трехвалентной инактивированной гриппозной сплит-вакциной проводили на протяжении трех последовательных эпидемических сезонов: 2020–2021 гг., 2021–2022 гг. и 2022–2023 гг. Большинство пациентов (71,4%) на момент включения в исследование получали иммуносупрессивную терапию. Вакцину вводили в количестве 1 дозы (0,5 мл) внутримышечно на фоне проводимой противоревматической терапии независимо от активности основного ИВРЗ. Уровень IgG антител (АТ) к гемагглютинуину (ГА) вирусов гриппа А (H1N1), А (H3N2) и В определяли с помощью иммуноферментных тест-систем (ООО «ППДП», г. Санкт-Петербург) исходно, через 1–3 мес. (в среднем через $1,6 \pm 0,8$ мес.) и через 6 мес. после вакцинации. Также оценивали клиническую эффективность и безопасность вакцины, в т. ч. влияние на активность АС и ПсА по динамике индексов BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) и DAPSA (Disease Activity in Psoriatic Arthritis).

Результаты. На втором и третьем визитах после вакцинации отмечалось значимое нарастание уровня АТ к ГА вирусов гриппа А (H1N1), А (H3N2) и В. За время наблюдения эпизоды гриппа или гриппоподобного заболевания, согласно критериям ВОЗ, отсутствовали у 37 пациентов. Негативного влияния вакцинации на активность основного ИВРЗ не отмечено. Частота поствакцинальных реакций у больных и в КГ была сопоставима.

Выводы. Полученные результаты свидетельствуют о достаточной иммуногенности, клинической эффективности и безопасности трехвалентной инактивированной гриппозной сплит-вакцины у больных АС и ПсА.

Ключевые слова: грипп, анкилозирующий спондилит, псориатический артрит, вакцинация, эффективность, иммуногенность, безопасность

Для цитирования: Баранова ММ, Муравьева НВ, Белов БС, Диатропов МЕ. Иммуногенность, эффективность и безопасность трехвалентной инактивированной гриппозной сплит-вакцины у больных анкилозирующим спондилитом и псориатическим артритом. *Научно-практическая ревматология*. 2024;62(3):293–299.

IMMUNOGENICITY, EFFICACY AND SAFETY OF THE THREE-VALENT INACTIVATED INFLUENZA SPLIT VACCINE IN PATIENTS WITH ANKYLOSING SPONDYLITIS AND PSORIATIC ARTHRITIS

Marina M. Baranova¹, Natalia V. Muravyeva¹, Boris S. Belov¹, Mikhail E. Diatrov^{1,2}

According to the World Health Organization (WHO), worldwide, annual influenza epidemics lead to approximately 3–5 million cases of severe forms of the disease and 250–500 thousand deaths. The problem of the course and outcomes of influenza is also relevant for patients with immunoinflammatory rheumatic diseases, including spondyloarthritis (SpA). However, data on the immunogenicity, efficacy and safety of influenza vaccines in patients with SpA are limited.

The aim of the work was to study the immunogenicity, efficacy and safety of the trivalent inactivated influenza split vaccine in patients with ankylosing spondylitis (AS) and psoriatic arthritis (PsA), observed at the V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology.

Materials and methods. 94 people were included in the study: 28 patients with AS, 14 patients with PsA, 52 patients in control group (CG) without immunoinflammatory rheumatic diseases. Vaccination with a trivalent inactivated influenza split vaccine was carried out over three consecutive epidemic seasons: 2020–2021, 2021–2022, 2022–2023. The majority of patients (71,4%) received immunosuppressive therapy. The trivalent inactivated influenza split vaccine was administered in an amount of 1 dose (0.5 ml) intramuscularly against the background of anti-rheumatic therapy, regardless of the activity of the main IVR. The level of antibodies (AT) of class G to hemagglutinin (HA) of influenza A (H1N1), A (H3N2) and B viruses was determined using enzyme immunoassay systems manufactured by PPDP LLC (St. Petersburg, Russian Federation) before vaccination, 1–3 (on average, $1,6 \pm 0,8$) and 6 months after it. The clinical efficacy and safety of trivalent inactivated influenza split vaccine were also evaluated, including the effect on the activity of AS and PsA according to the dynamics of BASDAI and DAPSA indices.

Results. At the second and third visits after vaccination the level of AT, determined in units of optical density, to HA of influenza A (H1N1), A (H3N2) and B was significantly higher compared to baseline values. During follow-up, influenza or flu-like disease according to WHO criteria were absent in 37 patients. In general, there was no negative effect of vaccination on the activity of the underlying disease. The frequency of postvaccinal reactions in patients and in CG was comparable.

Conclusions. The obtained results of the study indicate sufficient immunogenicity, clinical efficacy and safety of trivalent inactivated influenza split vaccine in patients with AS and PsA.

Key words: influenza, ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, vaccination, efficacy, immunogenicity, safety

For citation: Baranova MM, Muravyeva NV, Belov BS, Diatropov ME. Immunogenicity, efficacy and safety of the three-valent inactivated influenza split vaccine in patients with ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2024;62(3):293–299 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2024-293-299

Введение

Грипп – острое респираторное вирусное заболевание с аэрозольным механизмом передачи возбудителя, характеризующееся лихорадкой (с температурой 38 °С и выше), симптомами общей интоксикации и поражением дыхательных путей. При наличии типичных симптомов заболевания и отсутствии возможности верификации возбудителя используется предложенный Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) термин «гриппоподобное заболевание» (ГПЗ), в качестве критериев которого выступают кашель и температура тела 38 °С и выше [1]. По данным ВОЗ, во всем мире ежегодные эпидемии гриппа приводят примерно к 3–5 млн случаев тяжелых форм заболевания и к 250–500 тыс. случаев смерти [1].

Проблема течения и исходов гриппа является актуальной для больных ИВРЗ. В частности, шведские ученые продемонстрировали нарастание риска госпитализации в 2,38 раза и летального исхода в 2,63 раза в связи с гриппом у пациентов с иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями (ИВРЗ), получающих противоревматическую терапию, по сравнению с общей популяцией [2]. В исследовании Н.У. Chung и соавт. [3] вирус гриппа выступал в качестве одного из наиболее частых возбудителей тяжелой внебольничной пневмонии у больных спондилоартритами (СПА).

Сезонная вакцинация является наиболее эффективным методом профилактики инфекции, вызываемой вирусом гриппа [4], в том числе у больных ИВРЗ [5, 6]. Однако наши собственные данные, а также результаты зарубежных исследований свидетельствуют о крайне низком уровне охвата вакцинацией против гриппа больных СПА, что обусловлено прежде всего отсутствием рекомендаций со стороны медицинских работников [7]. Изложенное выше подчеркивает актуальность настоящего исследования.

Цель исследования – изучить иммуногенность, эффективность, и безопасность трехвалентной инактивированной гриппозной сплит-вакцины у больных анкилозирующим спондилитом (АС) и псориатическим артритом (ПсА).

Материалы и методы

В открытое проспективное сравнительное исследование было включено 94 человека: 42 пациента со СПА (28 – с АС, 14 – с ПсА) и 52 человека контрольной группы (КГ) без ИВРЗ. Вакцинацию трехвалентной инактивированной гриппозной сплит-вакциной проводили на протяжении трех последовательных эпидемических сезонов. В эпидемическом сезоне 2020–2021 гг. в данный фрагмент исследования были включены 8 пациентов основной группы и 6 человек КГ, в эпидемическом сезоне 2021–2022 гг. – 13 и 26, в эпидемическом сезоне 2022–2023 гг. – 21 и 20 человек соответственно. Клиническая характеристика больных АС и ПсА на исходном визите представлена в таблице 1. Диагноз АС был установлен в соответствии с модифицированными Нью-Йоркскими критериями (1984), ПсА – в соответствии с критериями CASPAR (CIASsification criteria for Psoriatic ARthritis, 2006). С целью оценки активности ИВРЗ у больных АС использовали Батский индекс активности АС (BASDAI, Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index), у больных ПсА – индекс активности ПсА (DAPSA, Disease Activity Index for Psoriatic Arthritis), у пациентов с ПсА дополнительно оценивалась площадь поражения кожи псориазом (BSA, Body Surface Area, %), при распространенном псориазе ($BSA \geq 3\%$) рассчитывался индекс распространенности и тяжести псориаза (PASI, Psoriasis Area and Severity Index). Данные индексы были выбраны в соответствии с российскими и международными рекомендациями по оценке активности соответствующих заболеваний [8, 9]. Активность АС считалась низкой при $BASDAI < 4$, активность ПсА – при $DAPSA \leq 14$.

У 69,1% пациентов на момент введения вакцины отмечалась низкая активность заболевания. Распространенный псориаз имелся у 3 больных ПсА, значения индекса PASI составили 3,3, 11,0 и 26,6. Больные ПсА имели меньшую продолжительность заболевания, чем пациенты с АС ($p=0,0015$), статистически значимых различий по полу и возрасту на исходном визите выявлено не было.

Таблица 1. Характеристика больных

Параметры	Всего (n=42)	АС (n=28)	ПсА (n=14)
Пол: мужчины/женщины, n (%)	34 (80,9)/8 (19,1)	23 (82,1)/5 (17,9)	11 (78,6)/3 (21,4)
Возраст (лет), M±σ	41,1±10,5	40,2±9,8	42,8±12,1
Длительность заболевания (лет), Me [25-й; 75-й перцентили]	9 [5; 23]	14 [4; 25]*	7 [6; 8]*
BASDAI, M±σ	–	2,6±1,9	–
DAPSA, M±σ	–	–	13,7±8,6

Примечание: АС – анкилозирующий спондилит; ПсА – псориатический артрит; * – различия статистически значимы при $p=0,0015$; BASDAI – Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; DAPSA – Disease Activity Index for Psoriatic Arthritis

Большинство пациентов (71,4%) на момент включения в исследование получали иммуносупрессивную терапию: ингибиторы фактора некроза опухоли α (иФНО- α ; $n=11$), ингибиторы интерлейкина (иИЛ) 17 ($n=11$), в том числе в комбинации с базисными противовоспалительными препаратами (БПВП; $n=9$), а также монотерапию метотрексатом (МТ; $n=4$), лефлуномидом (ЛЕФ; $n=3$), тофацитинибом ($n=1$). Статистически значимых различий по проводимой терапии между пациентами с АС и ПсА не было. В течение периода наблюдения у 8 пациентов имело место изменение схемы лечения: у 3 – между I и II, у 5 – между II и III визитами. Данные изменения носили разнообразный характер. В частности, между I и II визитами у одного пациента, получавшего иИЛ-17 + сульфасалазин (СУЛЬФ), генно-инженерный биологический препарат (ГИБП) был отменен; у одного пациента, получавшего комбинированную терапию иИЛ-17 + МТ, был отменен МТ; у одного пациента ЛЕФ был заменен на МТ. Двум пациентам к визиту III к терапии был добавлен ГИБП, двум – произведена замена одного класса ГИБП на другой, у одного пациента иммуносупрессивная терапия была полностью отменена.

В КГ преобладали женщины (57,7%; $p=0,0002$), средний возраст составил $48,1 \pm 14,7$ года. Статистически значимых различий по возрасту между исследуемыми группами не наблюдалось ($p>0,05$).

Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой (протокол № 20 от 17.12.2020). У всех участников исследования было получено информированное согласие.

В исследование не включали больных с переносимостью компонентов вакцины в анамнезе, симптоматикой выраженной печеночной и/или почечной недостаточности, вакцинированных от гриппа в текущем эпидемическом сезоне, с наличием текущего инфекционного заболевания, а также беременных и кормящих грудью женщин.

Вакцинацию проводили на фоне продолжающейся противоревматической терапии вне зависимости от активности основного заболевания. Трехвалентную инактивированную гриппозную сплит-вакцину вводили в количестве 1 дозы (0,5 мл) в дельтовидную мышцу. Период наблюдения пациентов составлял 6 месяцев от момента вакцинации и включал 3 визита: исходный, через 1–3 мес. (в среднем через $1,6 \pm 0,8$ мес.) и через 6 мес. после вакцинации. Каждый визит включал сбор анамнеза, физикальное обследование, оценку активности ИВРЗ с использованием общепринятых индексов, а также лабораторные методы обследования, включая общий клинический анализ крови, определение уровня С-реактивного белка (СРБ) высокочувствительным методом, скорости оседания эритроцитов (СОЭ), антинуклеарного фактора (АНФ) на клетках HEp-2, а также уровня IgG антител (АТ) к гемагглютинуину (ГА) вирусов гриппа А (H1N1), А (H3N2) и В с помощью иммуноферментных тест-систем производства ООО «ППДП» (г. Санкт-Петербург). Статистический анализ проводили с использованием пакета программ Statistica 12.0 (StatSoft Inc., США). Различия считали статистически значимыми при $p<0,05$.

Результаты

Иммуногенность и клиническая эффективность

Оценка иммуногенности инактивированной трехвалентной гриппозной сплит-вакцины выполнена у 40 пациентов; 2 больным в связи с отсутствием возможности выполнения последующих визитов оценка иммуногенности не проводилась. 1 из 40 больных не явился на второй визит, трое других – на третий. После вакцинации наблюдалось статистически значимое повышение уровня АТ к ГА вирусов гриппа А (H1N1), А (H3N2) и В (рис. 1, 2, 3). Пиковый иммунный ответ среди больных АС и ПсА зафиксирован на визите II. К визиту III отмечалось некоторое снижение иммунного ответа, однако уровень АТ оставался статистически значимо выше исходного для всех штаммов вируса гриппа.

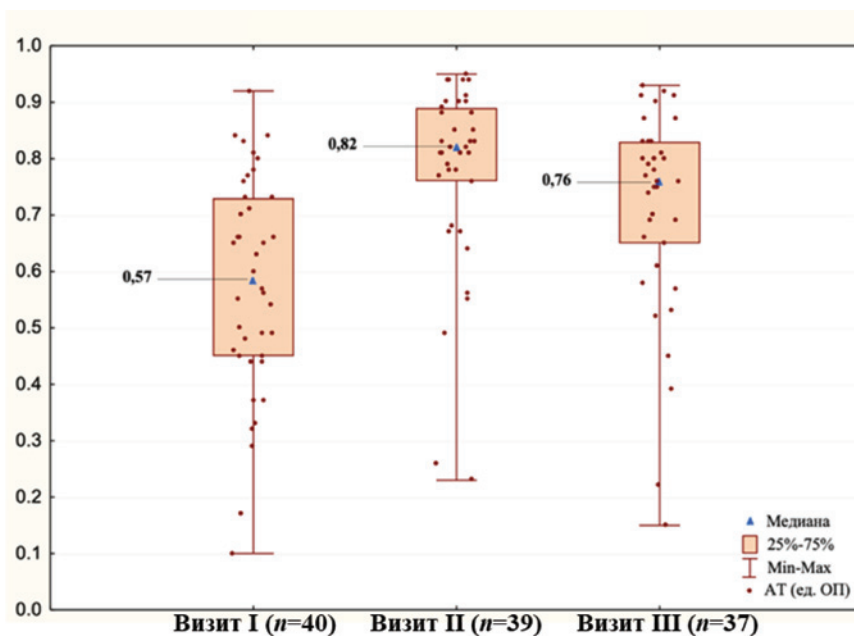


Рис. 1. Динамика уровня антител (АТ) к гемагглютинуину вируса гриппа А (H1N1) у больных анкилозирующим спондилитом и псориатическим артритом на протяжении периода наблюдения (ед. ОП): различия статистически значимы при $p_{I-II}=0,000001$ и $p_{I-III}=0,000004$

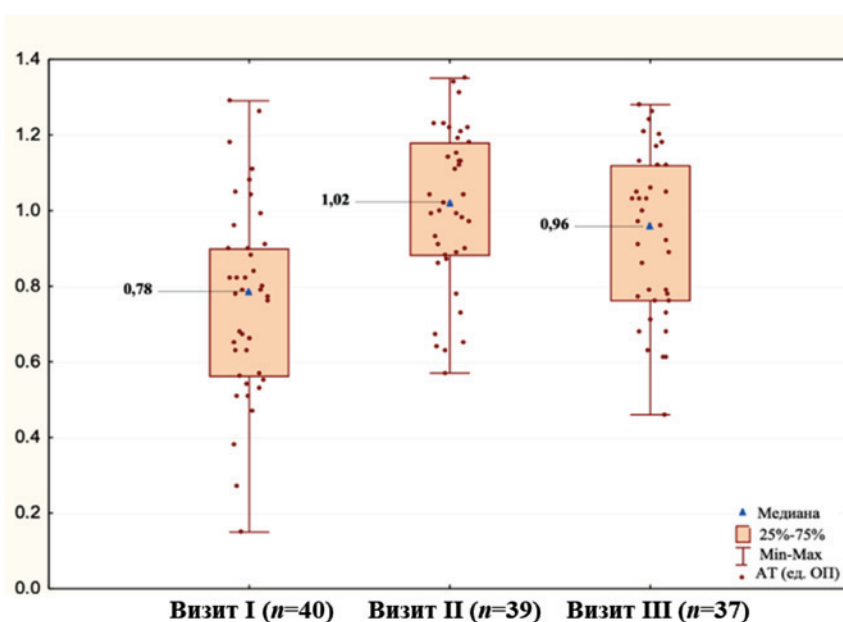


Рис. 2. Динамика уровня антител (АТ) к гемагглютинуину вируса гриппа А (H3N2) у больных анкилозирующим спондилитом и псориатическим артритом на протяжении периода наблюдения (ед. ОП): различия статистически значимы при $p_{I-II}=0,000001$ и $p_{I-III}=0,000001$

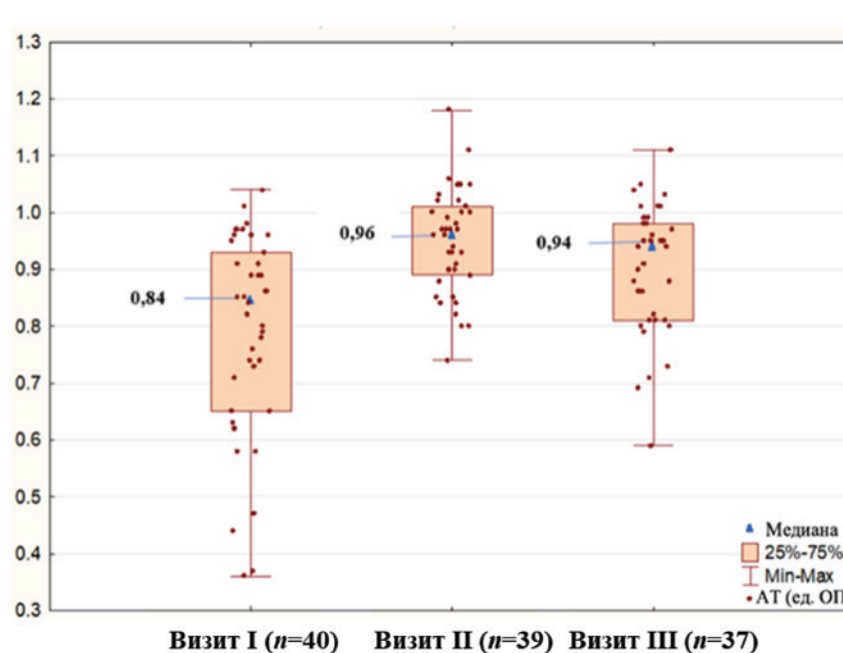


Рис. 3. Динамика уровня антител (АТ) к гемагглютинуину вируса гриппа В у больных анкилозирующим спондилитом и псориатическим артритом на протяжении периода наблюдения (ед. ОП): различия статистически значимы при $p_{I-II}=0,000001$ и $p_{I-III}=0,000038$

Сходная динамика уровня АТ наблюдалась в КГ (табл. 2).

Таблица 2. Динамика уровня антител к гемагглютинуину вируса гриппа А (H1N1), А (H3N2) и В в контрольной группе на протяжении периода наблюдения, ед. ОП

Визиты	n	А (H1N1)	А (H3N2)	В
Визит I	22	0,88 [0,6; 1,17]	0,77 [0,55; 1,0]	0,88 [0,8; 1,0]
Визит II	21	1,11 [0,84; 1,22]*	1,11 [0,68; 1,19]*	0,98 [0,84; 1,07]*
Визит III	19	1,07 [0,7; 1,18]*	0,89 [0,6; 1,16]*	0,9 [0,82; 1,02]*

Примечание: * – различия по сравнению с исходным уровнем статистически значимы при $p < 0,05$

В КГ исходный уровень АТ к гриппу А (H1N1) был выше, чем в группе больных АС и ПсА ($p=0,0006$), в ходе дальнейшего наблюдения данные различия сохранялись ($p_{II}=0,0002$; $p_{III}=0,006$). Уровень АТ к гриппу А (H3N2) и гриппу В был сопоставим между группами на всех трех визитах.

Согласно полученным данным, проводимая терапия не оказывала существенного влияния на динамику поствакцинальных АТ. При анализе подгрупп пациентов, у которых имело место изменение схемы лечения в процессе наблюдения, статистически значимые различия в динамике уровня поствакцинальных АТ наблюдались лишь по штамму гриппа типа В: у пациентов, исходно получавших

иммуносупрессивную терапию, уровень АТ к визиту III был статистически значимо ниже, чем у пациентов, получающих нестероидные противовоспалительные препараты + СУЛЬФ: $0,88 \pm 0,12$ против $0,96 \pm 0,07$ ед. ОП соответственно ($p=0,04$).

Клиническая эффективность трехвалентной инактивированной гриппозной сплит-вакцины была оценена у 39 из 42 включенных в исследование пациентов с АС и ПсА. За все время исследования эпизоды гриппа или ГПЗ отсутствовали у 37 (94,9%) из них. У двух пациентов с АС в эпидемическом сезоне 2021–2022 гг. зарегистрировано два случая, отвечающих критериям ГПЗ. При этом наблюдалось развитие лихорадки до $38,5^\circ\text{C}$, сопровождающейся общими симптомами (слабость, недомогание, головная боль, миалгии, артралгии) и кашлем; у одного больного также наблюдались аносмия и дисгевзия. В первом случае экспресс-тест на SARS-CoV-2 был отрицательным, во втором указанное исследование не выполнялось, исследования с использованием полимеразной

цепной реакции на SARS-CoV-2, равно как на вирусы гриппа А и В, не проводились ни в одном случае. Вышеуказанные симптомы у обоих пациентов полностью купировались на фоне симптоматической терапии в течение 7–10 дней.

Безопасность

Частота поствакцинальных реакций (ПВР) у пациентов с АС и ПсА и в КГ была сопоставимой. Так, местные ПВР при СпА отмечались в 7,1%, в КГ – в 5,8% случаев: по 3 человека в каждой группе сообщили о боли в руке в течение 2 дней. У одного пациента с АС и одного испытуемого из КГ наблюдалось развитие гиперемии до 2 см в диаметре в месте введения вакцины. Все имеющиеся местные ПВР регрессировали самостоятельно в течение 1–3 дней после вакцинации. Системных ПВР ни в одной из групп не наблюдалось.

Динамика показателей активности АС и ПсА отражена на рисунках 4 и 5.

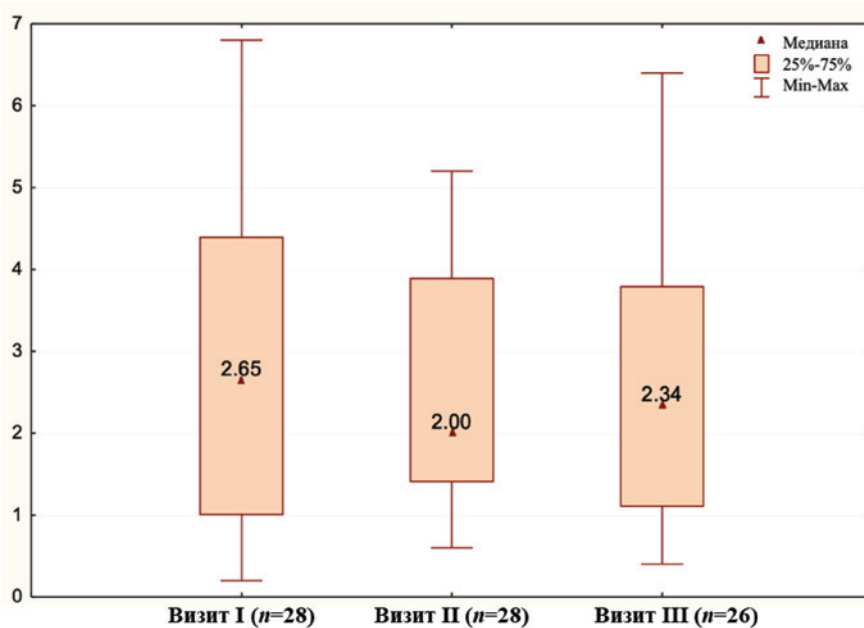


Рис. 4. Динамика индекса BASDAI у больных анкилозирующим спондилитом: различия статистически значимы при $p_{I-II, I-III} \geq 0,05$

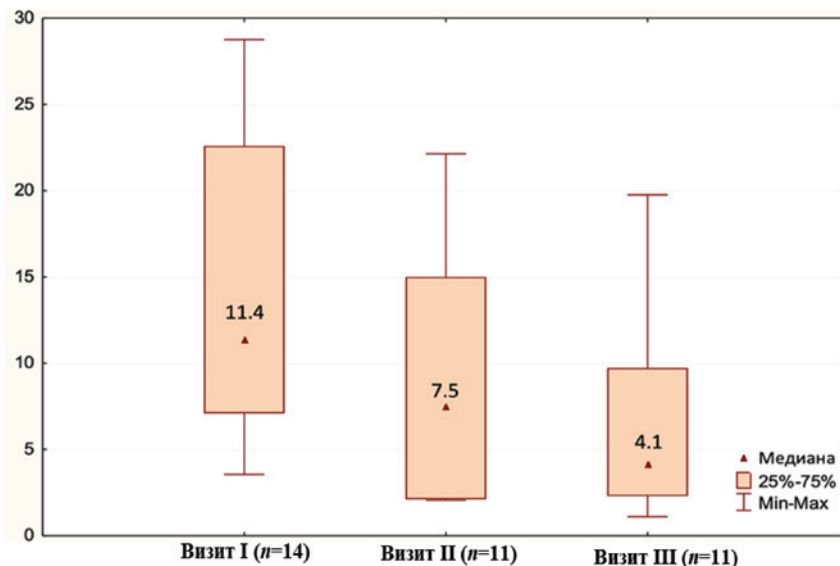


Рис. 5. Динамика индекса DAPSA у больных псориатическим артритом: различия статистически значимы при $p_{I-II, I-III} \geq 0,05$

Как видно из представленных графиков, на протяжении периода наблюдения течение АС и ПсА оставалось стабильным. Обострения ИВРЗ в течение месяца после вакцинации не отмечено ни у одного больного. При дальнейшем наблюдении сохранение активности ИВРЗ у двух пациентов потребовало замены одного класса ГИБП на другой, еще у двух – присоединения терапии ГИБП. Увеличение площади поражения кожи псориазом, а также тяжести псориаза не зарегистрировано ни у одного больного.

Обсуждение

В настоящее время в мировой литературе имеется ограниченное количество работ, оценивающих клиническую эффективность, иммуногенность и безопасность вакцин против гриппа у больных АС и ПсА, а подавляющее большинство рекомендаций основано на экстраполяции данных из исследований с участием больных ревматоидным артритом (РА), что обуславливает актуальность настоящего исследования.

В нашей работе у пациентов с АС и ПсА было продемонстрировано статистически значимое нарастание уровня поствакцинальных АТ ко всем включенным в вакцину штаммам, сохраняющееся по прошествии 6 месяцев после вакцинации. Различий в динамике поствакцинального ответа между пациентами и КГ на протяжении периода наблюдения выявлено не было. Более высокий исходный уровень АТ к гриппу А (H1N1), отмечавшийся в КГ и сохраняющийся на протяжении всего периода наблюдения, по всей вероятности, связан с фактом ежегодной вакцинации против пандемического гриппа А (H1N1) медицинских работников, которые составили КГ. Нами не было получено убедительных данных о снижении уровня гуморального поствакцинального ответа в связи с проводимой иммуносупрессивной терапией, в том числе мы не отметили негативного влияния на поствакцинальный ответ применения МТ и иФНО- α , описанного в ряде работ [10, 11]. С другой стороны, в метаанализе S. Subesinghe и соавт. [12] уровень серопротекции у больных РА ($n=350$), получающих МТ, и в КГ ($n=437$) был сопоставим: относительный риск (ОР) – 0,88, 95%-й доверительный интервал (95% ДИ): 0,69–1,11 – для штамма А (H1N1); ОР=0,94, 95% ДИ: 0,85–1,04 – для штамма А (H3N2); ОР=1,15, 95% ДИ: 0,63–2,10 – для гриппа В ($p>0,05$). В обзоре М.А. Friedman и соавт. [13] также констатировано отсутствие статистически значимого влияния терапии иФНО- α на частоту серопротекции после вакцинации от гриппа среди больных ИВРЗ. По мнению Y. van Sleen и соавт. [14], указанные различия отчасти могут быть обусловлены особенностью иммунного ответа на различные типы вакцин. Следует отметить, что в нашем исследовании имело место значительное количество комбинаций различных препаратов, а у 19,05% пациентов, включенных в исследование, в процессе наблюдения была изменена схема лечения. С нашей точки зрения, взаимосвязь поствакцинального ответа и проводимой иммуносупрессивной терапии, безусловно, требует дальнейшего изучения на большей когорте больных АС и ПсА.

Значительная часть имеющихся исследований посвящена иммуногенности и влиянию различных факторов на показатели поствакцинального ответа, в то время как клиническая эффективность, которая по сути является целью вакцинации, не оценивается. Особенностью

нашей работы было наблюдение пациентов с АС и ПсА на протяжении всего эпидемического сезона, в ходе которого была продемонстрирована высокая клиническая эффективность инактивированной трехвалентной гриппозной сплит-вакцины, составившая 94,9%. Кроме того, принимая во внимание циркуляцию SARS-CoV-2, а также сходство клинической симптоматики обоих заболеваний, трактовка двух случаев как ГПЗ, зафиксированных в эпидемическом сезоне 2021–2022 гг., с нашей точки зрения, представляется неоднозначной и не свидетельствует об абсолютной неэффективности вакцинации против гриппа у данных пациентов.

Одним из важных аспектов применения любых вакцин у больных ИВРЗ является их безопасность. В нашей работе ПВР, отмечавшиеся у больных АС и ПсА после введения инактивированной трехвалентной гриппозной сплит-вакцины, регистрировались редко, были исключительно местными, носили легкий характер и не потребовали никакого дополнительного медицинского вмешательства.

В течение периода наблюдения активность ИВРЗ оставалась стабильной, включая как клинические, так и лабораторные (СОЭ и уровень СРБ) параметры, в том числе у трети больных с умеренной/высокой активностью на момент вакцинации от гриппа. Случаев обострения кожного псориаза выявлено не было, что согласуется с данными других исследователей, подтвердивших безопасность вакцин против гриппа у больных АС и ПсА [15, 16].

В настоящее время в зарубежной литературе широко обсуждается вопрос использования высокодозных гриппозных вакцин, в которых содержится четырехкратная концентрация антигенов, по сравнению со стандартной дозой [6]. С нашей точки зрения, такой подход нуждается в дальнейшем изучении, особенно в аспекте полученных в настоящей работе данных о достаточной эффективности, иммуногенности и высокой безопасности инактивированной трехвалентной вакцины против гриппа у больных АС и ПсА.

Заключение

Таким образом, полученные нами результаты свидетельствуют о достаточной эффективности, иммуногенности (в том числе на фоне продолжающейся иммуносупрессивной терапии) и высокой безопасности трехвалентной инактивированной гриппозной сплит-вакцины у больных АС и ПсА. Данная вакцина может быть рекомендована для широкого внедрения в практику ведения указанных пациентов.

Статья подготовлена в рамках научно-исследовательской работы ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» (№ государственного задания 1021051503137-7).

Прозрачность исследования

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

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

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

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Национальная ассоциация специалистов по инфекционным болезням имени академика В.И. Покровского, Российское научное общество терапевтов. Клинические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации: Грипп у взрослых. 2022. [National Association of Specialists on Infectious Diseases named after Academician V.I. Pokrovsky, Russian Scientific Society of General Physicians. Clinical recommendations of the Ministry of Health of the Russian Federation: Influenza in adults. 2022 (In Russ.)]. URL: https://medi.ru/klinicheskie-rekomendatsii/gripp-u-vzroslyh_27700/ (Accessed: 22nd December 2023).
2. Bower H, Frisell T, Di Giuseppe D, Delcoigne B, Askling J. Influenza outcomes in patients with inflammatory joint diseases and DMARDs: How do they compare to those of COVID-19? *Ann Rheum Dis*. 2022;81(3):433-439. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-221461
3. Chung HY, Tam LS, Chan SCW, Cheung JPY, Wong PY, Ciang CO, et al.; Hong Kong Society of Rheumatology. Risk of community-acquired pneumonia requiring hospitalization in patients with spondyloarthritis. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2020;12:1759720X20962618. doi: 10.1177/1759720X20962618
4. Osterholm MT, Kelley NS, Sommer A, Belongia EA. Efficacy and effectiveness of influenza vaccines: A systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2012;12(1):36-44. doi: 10.1016/S1473-3099(11)70295-X
5. Furer V, Rondaan C, Heijstek MW, Agmon-Levin N, van Assen S, Bijl M, et al. 2019 update of EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(1):39-52. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215882
6. Bass AR, Chakravarty E, Akl EA, Bingham CO, Calabrese L, Cappelli LC, et al. 2022 American College of Rheumatology guideline for vaccinations in patients with rheumatic and musculoskeletal diseases. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2023;75(3):449-464. doi: 10.1002/acr.25045
7. Molto A, Gossec L, Poiraudou S, Claudepierre P, Soubrier M, Fayet F, et al. Evaluation of the impact of a nurse-led program of systematic screening of comorbidities in patients with axial spondyloarthritis: The results of the COMEDSPA prospective, controlled, one year randomized trial. *Semin Arthritis Rheum*. 2020;50(4):701-708. doi: 10.1016/j.semarthrit.2020.05.012
8. Дубинина ТВ, Гайдукова ИЗ, Годзенко АА, Лапшина СА, Ребров АП, Румянцева ОА, и др. Рекомендации по оценке активности болезни и функционального состояния больных анкилозирующим спондилитом в клинической практике. *Научно-практическая ревматология*. 2017;55(4):344-350. [Dubinina TV, Gaidukova IZ, Godzenko AA, Lapshina SA, Rebrov AP, Rummyantseva OA, et al. Guidelines for the assessment of disease activity and functional status in patients with ankylosing spondylitis in clinical practice. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(4):344-350 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2017-344-350
9. Коротаева ТВ, Корсакова ЮЛ, Логинова ЕЮ, Губарь ЕЕ, Чамурлиева МН. Псориатический артрит. Клинические рекомендации по диагностике и лечению. *Современная ревматология*. 2018;12(2):22-35. [Korotaeva TV, Korsakova YL, Loginova EY, Gubar EE, Chamurlieva MN. Psoriatic arthritis. Clinical guidelines for diagnosis and treatment. *Modern Rheumatology Journal*. 2018;12(2):22-35 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2018-2-22-35
10. Elkayam O, Amir S, Mendelson E, Schwaber M, Grotto I, Wollman J, et al. Efficacy and safety of vaccination against pandemic 2009 influenza A (H1N1) virus among patients with rheumatic diseases. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011;63(7):1062-1067. doi: 10.1002/acr.20465
11. Park JK, Lee YJ, Shin K, Ha YJ, Lee EY, Song YW, et al. Impact of temporary methotrexate discontinuation for 2 weeks on immunogenicity of seasonal influenza vaccination in patients with rheumatoid arthritis: A randomised clinical trial. *Ann Rheum Dis*. 2018;77(6):898-904. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-213222
12. Subesinghe S, Bechman K, Rutherford AI, Goldblatt D, Galloway JB. A systematic review and metaanalysis of antirheumatic drugs and vaccine immunogenicity in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2018;45(6):733-744. doi: 10.3899/jrheum.170710
13. Friedman MA, Curtis JR, Winthrop KL. Impact of disease-modifying antirheumatic drugs on vaccine immunogenicity in patients with inflammatory rheumatic and musculoskeletal diseases. *Ann Rheum Dis*. 2021;80(10):1255-1265. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-221244
14. van Sleen Y, van der Geest KSM, Huckriede ALW, van Baarle D, Brouwer E. Effect of DMARDs on the immunogenicity of vaccines. *Nat Rev Rheumatol*. 2023;19(9):560-575. doi: 10.1038/s41584-023-00992-8
15. Буханова ДВ, Белов БС, Тарасова ГМ, Эрдес Ш, Дубинина ТВ, Лукина ГВ, и др. Эффективность, безопасность и иммуногенность трехвалентной инактивированной сплит-вакцины против гриппа у пациентов с ревматическими заболеваниями. *Медицинский совет*. 2018;(12):106-110. [Bukhanova DV, Belov BS, Tarasova GM, Erdes S, Dubinina TV, Lukina GV, et al. Efficacy, safety and immunogenicity of a trivalent inactivated split influenza vaccine in patients with rheumatic diseases. *Medical Council*. 2018;(12):106-110 (In Russ.)]. doi: 10.21518/2079-701X-2018-12-106-110
16. Furer V, Zisman D, Kaufman I, Arad U, Berman M, Sarbagil-Maman H, et al. Immunogenicity and safety of vaccination against seasonal influenza vaccine in patients with psoriatic arthritis treated with secukinumab. *Vaccine*. 2020;38(4):847-851. doi: 10.1016/j.vaccine.2019.10.081

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

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

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

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

Миелоидные супрессорные клетки у пациентов с аксиальным спондилоартритом при различных вариантах терапии

А.Ю. Моренкова¹, Т.В. Тыринова¹, А.В. Федорова², М.А. Тихонова¹, Н.А. Ильина¹,
О.А. Чумасова¹, А.З. Сизиков¹, Е.Р. Черных¹

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии» 630099, Российская Федерация, Новосибирск, ул. Ядринцевская, 14
²Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной лимфологии – филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики СО РАН» 630060, Российская Федерация, Новосибирск, ул. Тимакова, 2

¹Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology 630099, Russian Federation, Novosibirsk, Yadrintsevskaya str., 14

²Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology – Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences 630060, Russian Federation, Novosibirsk, Timakova str., 2

Контакты: Моренкова Анастасия Юрьевна, morenkovasp@yandex.ru
Contacts: Anastasiia Morenkova, morenkovasp@yandex.ru

Поступила 23.02.2024
Принята 16.04.2024

Цель исследования – оценка содержания субпопуляций миелоидных супрессорных клеток (МС) и их супрессорного потенциала у пациентов с аксиальным спондилоартритом (аксСпА), а также анализ изменения анализируемых показателей на фоне лечения генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП).

Материалы и методы. В исследование включены 50 пациентов с аксСпА, получающих терапию 1-й линии (нестероидные противовоспалительные препараты ±сульфасалазин/метотрексат), и 44 сопоставимых по полу и возрасту донора. Восемью пациентам впервые инициирована терапия ГИБП (ингибиторами фактора некроза опухоли α и интерлейкина 17). Оценку циркулирующих гранулоцитарных МС (Г-МС), моноцитарных МС (М-МС) и МС ранних стадий дифференцировки (Р-МС), а также экспрессию ингибиторных молекул (PDL1, Arg-1 и IDO) проводили методом проточной цитометрии.

Результаты. Пациенты с аксСпА характеризовались повышенным содержанием Г-МС ($p < 0,01$), которое проявлялось при высокой активности заболевания. Отсутствие внеаксиальных проявлений ассоциировалось с сочетанием повышенного содержания Г-МС и Р-МС ($p < 0,05$). У пациентов с внеаксиальными проявлениями выявлено изолированное повышение Г-МС ($p < 0,05$), тогда как наличие коксита сопровождалось повышением числа Г-МС и М-МС ($p < 0,05$). При низкой активности регистрировалось изолированное повышение количества М-МС ($p = 0,045$). Больные характеризовались сниженной экспрессией большинства изучаемых супрессорных молекул в МС. У пациентов без вовлеченности периферических суставов отмечалась сниженная экспрессия PDL1 и IDO в Г-МС и Р-МС ($p < 0,05$), а также Arg-1 – в Р-МС и М-МС ($p < 0,05$). При внеаксиальных проявлениях (в том числе и при коксите) регистрировалось наиболее критичное снижение экспрессии всех трех ингибиторных молекул в М-МС. Высокая активность аксСпА ассоциировалась со снижением PDL1⁺ Г-МС и Р-МС ($p < 0,05$), а также Arg-1- и IDO-экспрессирующих М-МС ($p < 0,05$). При низкой активности большая часть анализируемых показателей статистически значимо не отличалась от донорских значений, за исключением сниженного количества Arg-1⁺ М-МС ($p = 0,04$). Лечение ГИБП приводило к снижению содержания Г-МС у 75% пациентов до значений, схожих с донорскими.

Заключение. Несмотря на снижение супрессорного потенциала МС, пациенты, получающие терапию 1-й линии, при высокой активности аксСпА характеризуются повышенным количеством Г-МС, тогда как для низкой активности характерно изолированное повышение числа М-МС. При этом назначение ГИБП блокирует накопление Г-МС.

Ключевые слова: миелоидные супрессорные клетки, аксиальный спондилоартрит, генно-инженерные биологические препараты, аргиназа-1, индоламин-2,3 диоксигиназа, PDL1

Для цитирования: Моренкова АЮ, Тыринова ТВ, Федорова АВ, Тихонова МА, Ильина НА, Чумасова ОА, Сизиков АЭ, Черных ЕР. Миелоидные супрессорные клетки у пациентов с аксиальным спондилоартритом при различных вариантах терапии. *Научно-практическая ревматология*. 2024;62(3):300–308.

MYELOID-DERIVED SUPPRESSOR CELLS IN AXIAL SPONDYLOARTHRITIS PATIENTS WITH DIFFERENT TYPES OF THERAPY

Anastasiia Yu. Morenkova¹, Tamara V. Tyrinova¹, Anastasia V. Fedorova², Marina A. Tikhonova¹,
Nadezhda A. Ilina¹, Oksana A. Chumasova¹, Alexey E. Sizikov¹, Elena R. Chernykh¹

Aim – to evaluate myeloid-derived suppressor cell (MDSC) subset counts and their suppressor potential in axial spondyloarthritis (axSpA) patients, as well as to analyze changes in the studied parameters in biological therapy (BT).

Materials and methods. The study included 50 axSpA patients receiving 1st line therapy (non-steroidal anti-inflammatory drugs ±sulfasalazine/methotrexate) and 44 age- and sex-related healthy donors. Eight patients were initiated with BT (TNFα or IL-17 inhibitors). Peripheral blood granulocytic (G-MDSC), monocytic (M-MDSC) MDSCs, early-stage differentiation MDSCs (E-MDSC), and inhibitory molecule expression (PDL1, Arg-1, and IDO) were evaluated by flow cytometry.

Results. The axSpA patients were characterized by increased G-MDSC counts ($p < 0,01$), particularly manifested with high disease activity. Axial manifestation was associated with a combination of increased G-MDSC and E-MDSC numbers ($p < 0,05$). The extra-axial group showed an isolated increase in G-MDSC ($p < 0,05$), whereas coxitis was associated with an increase in both G-MDSC and M-MDSC ($p < 0,05$). Low activity was associated with an isolated M-MDSC increase ($p = 0,045$). Patients had reduced expression of majority of the studied suppressor molecules in MDSCs. Axial manifestation was characterized by a decreased expression of PDL1 and IDO in G-MDSCs and E-MDSCs ($p < 0,05$), as well as Arg-1 in E-MDSCs and M-MDSCs ($p < 0,05$). Patients with extra-axial manifestations (including coxitis) exhibited the most significant reduction in the expression of all three inhibitory molecules in M-MDSCs. High activity was associated with a decrease in PDL1⁺ G-MDSCs and E-MDSCs ($p < 0,05$), as well as Arg-1- and IDO-expressing M-MDSCs ($p < 0,05$). In low disease activity, most of the analyzed parameters did not differ significantly from donor

values, with the exception of a reduced Arg-1⁺ M-MDSC frequency ($p=0.04$). BT reduced G-MDSC counts in 75% of patients to levels comparable to those of healthy donors.

Conclusion. Despite the reduced suppressor potential of MDSCs, patients undergoing first-line therapy with high activity demonstrated increased G-MDSC counts, while low activity axSpA was characterized by an isolated increase in M-MDSCs. The BT administration blocked G-MDSC accumulation

Key words: myeloid-derived suppressor cells, axial spondyloarthritis, biological therapy, arginase-1, indolamine-2,3-dioxygenase, PDL1

For citation: Morenkova AYu, Tyrtinova TV, Fedorova AV, Tikhonova MA, Ilina NA, Chumasova OA, Sizikov AE, Chernykh ER. Myeloid-derived suppressor cells in axial spondyloarthritis patients with different types of therapy. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2024;62(3):300–308 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2024-300-308

Введение

Основным проявлением аксиального спондилоартрита (аксСпА) является воспалительная боль в спине, обусловленная хроническим воспалительным поражением крестцово-подвздошных суставов и позвоночника, что приводит к деструкции суставных поверхностей с последующей избыточной пролиферацией костной ткани, а также формированием анкилозов при длительном течении патологического процесса. Кроме того, при аксСпА могут страдать периферические суставы и энтезисы, а также присутствовать характерные внесуставные проявления в виде иридоциклита, воспалительных заболеваний кишечника, поражения кожи и др. Вышеперечисленные проявления аксСпА наносят существенный ущерб качеству жизни пациентов, приводят к ранней инвалидизации, что вместе с очень высокой стоимостью лечения обуславливает непрерывный научный поиск в области механизмов развития аксСпА с целью обнаружения новых терапевтических мишеней, а также маркеров-предикторов эффективности терапии.

Развитие аксСпА обусловлено сложным взаимодействием генетических факторов, факторов окружающей среды, микробиома кишечника и биомеханического стресса, приводящего к развитию aberrantного воспалительного ответа [1]. При этом важную роль в патогенезе аксСпА играют дисрегуляция врожденного и приобретенного иммунного ответа и активация различных провоспалительных факторов [1]. Так, в периферической крови больных аксСпА повышен уровень интерлейкина (ИЛ) 17, увеличено количество ИЛ17-продуцирующих клеток, изменено соотношение Т-хелперов (Th, T helper) 1и Th2в пользу первых, а также снижено количество регуляторных Т-клеток (Трег) [2]. При этом появляется все больше доказательств того, что в патогенезе аксСпА доминирующую роль играют клетки врожденного иммунитета, среди которых особое место в регуляции иммунного ответа отводят миелоидным супрессорным клеткам (МС) [3]. Количество МС повышается при патологиях, сопровождающихся хроническим воспалением, в том числе при аутоиммунных и аутовоспалительных заболеваниях [4].

МС представляют собой популяцию незрелых клеток, обладающих выраженной супрессорной активностью в отношении клеток как врожденного, так и приобретенного иммунитета, однако главной мишенью МС являются Т-лимфоциты [5]. Наряду с продукцией растворимых медиаторов, включая ИЛ-10, трансформирующий фактор роста β (ТФР- β), активные формы кислорода и т. д., супрессорная активность МС опосредуется различными ферментами и ингибиторными молекулами. Среди них ключевыми в реализации супрессорной активности являются аргиназа-1 (Arg-1) и индуцируемая синтаза оксида

азота, способные снижать во внеклеточном микроокружении концентрацию аргинина, необходимого для пролиферации и функционирования Т-лимфоцитов [5]. Также МС через экспрессию фермента индоламин-2,3-диоксигеназы (IDO) участвуют в метаболизме триптофана, повышая уровень его токсических метаболитов, что приводит к угнетению функций Т-клеток [6]. Кроме того, МС через мембранно-связанный лиганд рецептора программируемой клеточной гибели (PDL1, programmed death-ligand 1) индуцируют апоптоз и анергию Т-лимфоцитов, экспрессирующих ингибиторный рецептор PD1 [7].

У человека выделяют три субпопуляции МС: МС ранней стадии дифференцировки (Р-МС), моноцитарные МС (М-МС) и гранулоцитарные МС (Г-МС), отличающиеся как фенотипически, так и ведущими механизмами иммуносупрессии. Для Г-МС в большей степени описана экспрессия Arg-1 и продукция пероксинитрита, реактивных форм кислорода, простагландина E2, тогда как для М-МС – экспрессия чек-пойнт молекулы PDL1, продукция оксида азота (NO) и иммуносупрессорных цитокинов ИЛ-10 и ТФР- β [5].

С точки зрения супрессорного потенциала МС можно было бы предположить, что данные клетки должны играть позитивную роль при аутоиммунных и аутовоспалительных заболеваниях. Ряд исследований, проведенных при ревматоидном артрите (РА), подтвердили это предположение [8]. Однако при сахарном диабете 1-го типа и системной красной волчанке (СКВ) был выявлен дефект супрессорной активности МС или, наоборот, прямая корреляция содержания МС с количеством Th17 и уровнем ИЛ-17 в периферической крови [9, 10]. Изучение роли МС при аксСпА на сегодняшний день ограничивается единичными исследованиями, которые не позволяют сделать однозначные выводы [11, 12]. Кроме того, остается неясным, как содержание МС изменяется на фоне терапии аксСпА, прежде всего на фоне лечения генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП), мишенями для которых служат провоспалительные цитокины. В настоящем исследовании мы оценили содержание трех субпопуляций МС и их супрессорный потенциал (по экспрессии ингибиторных молекул) у пациентов с аксСпА, получающих терапию 1-й линии, а также динамику анализируемых показателей после назначения ГИБП.

Материалы и методы

В исследование включены 50 пациентов с аксСпА (34 мужчины и 16 женщин в возрасте от 19 до 70 лет), проходившие обследование и лечение на базе клинико-иммунопатологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии» (НИИФКИ). Диагностика аксСпА проводилась

в соответствии с модифицированными Нью-Йоркскими критериями 1984 г. и/или критериями аксСпА ASAS (Assessment of Spondyloarthritis International Society) 2009 г. Все пациенты длительно получали терапию 1-й линии – нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) в непрерывном режиме и, в случае наличия внеаксиальных и/или внесуставных проявлений, сульфасалазин ($n=14$) или метотрексат ($n=6$). Полная характеристика пациентов представлена в таблице 1. Контрольную группу составили 44 сопоставимых по полу и возрасту здоровых донора. Перед включением в исследование участники подписывали информированное согласие. Протокол исследования был одобрен этическим комитетом НИИФКИ (протокол заседания № 1 от 09.02.2021).

Таблица 1. Характеристика пациентов, включенных в исследование ($n=50$)

Параметры	Значения
Пол, n (%)	
Мужчины	34 (68)
Женщины	16 (32)
Возраст (лет), $M \pm SD$	41,2 \pm 10,9
Длительность заболевания (лет), $M \pm SD$	13,3 \pm 8,7
Стадии аксСпА, n (%)	
Нерентгенологическая	3 (6)
Развернутая	26 (52)
Поздняя	21 (42)
Наличие внеаксиальных проявлений, n (%)	
Без внеаксиальных проявлений	13 (26)
С внеаксиальными проявлениями, в том числе:	37 (74)
с периферическим артритом	31 (88,8)
с энтезитами	25 (67,6)
с дактилитами	1 (2,7)
HLA-B27-статус, n (%)	
Позитивный	36 (72)
Негативный	13 (26)
н/д	1 (2)
Индексы активности, Me [25-й; 75-й перцентили]	
ASDAS _{CO3}	2,94 [2,54; 4,0]
ASDAS _{CRP}	3,28 [2,5; 4,06]
BASDAI	5,0 [3,3; 6,2]
Активность, n (%)	
Низкая/умеренная (ASDAS $<$ 2,1)	10 (20)
Высокая/очень высокая (ASDAS \geq 2,1)	40 (80)
BASFI, Me [25-й; 75-й перцентили]	4,5 [2,0; 6,3]
Увеит (+), n (%)	15 (30)
Коксит (+), n (%)	18 (36)

Примечание: аксСпА – аксиальный спондилоартрит; ASDAS – Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score; CO3 – скорость оседания эритроцитов; CRP – С-реактивный белок; BASDAI – Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; BASFI – Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index; увеит (+) – наличие активного увеита/и увеитов анамнезе; коксит (+) – наличие активного коксита/и кокситов анамнезе; н/д – нет данных

Мононуклеарные клетки (МНК) из периферической крови выделяли стандартно методом центрифугирования цельной гепаринизированной венозной крови в градиенте плотности фиколла-верографина ($\rho=1,077$).

Лизис эритроцитов по необходимости проводили раствором BD Pharm Lyse™ в соответствии с инструкцией производителя (BD Biosciences, США). Относительное содержание Г-МС (Lin⁻HLA-DR⁻CD33⁺CD66b⁺), М-МС (CD14⁺HLA-DR^{low/-}) и Р-МС (Lin⁻HLA-DR⁻CD33⁺CD66b⁻) оценивали методом проточной цитометрии с использованием анти-Lineage Cocktail 1 (CD3, CD14, CD16, CD19, CD20, CD56; FITC, BD Biosciences), анти-CD14 (FITC, BD Biosciences), анти-CD33 (PerCP-Cy5.5, BD Biosciences, США), анти-CD66b (APC, BioLegend, США), анти-HLA-DR (FITC, Сорбент, Россия; APC-Cy7, BD Biosciences, США; PerCP, BD Biosciences, США) моноклональных антител. Оценку МС проводили по общепринятой методике в соответствии с рекомендациями V. Bronte и соавт. [13] с использованием параметров прямого (FSC, forward scatter) и бокового (SSC, side scatter) светорассеяния, при этом в область гейтирования включали регион МНК (лимфоциты и моноциты; регион P1). Для оценки количества Г-МС и Р-МС в регионе P1 исследовали популяцию клеток, негативных по экспрессии линейных маркеров и HLA-DR. Далее в регионе Lin⁻HLA-DR⁻-клеток оценивали распределение клеток по экспрессии CD33 и CD66b. Регион CD33⁺CD66b⁺-клеток относили к Г-МС, регион CD33⁺CD66b⁻-клеток – к Р-МС. Относительное содержание Г-МС и Р-МС вычисляли как долю (%) клеток с фенотипом Lin⁻HLA-DR⁻CD33⁺CD66b⁺ и Lin⁻HLA-DR⁻CD33⁺CD66b⁻ соответственно среди МНК. Для оценки количества М-МС из региона P1 анализировали распределение CD14 и HLA-DR и клетки с фенотипом CD14⁺HLA-DR^{low/-} относили к М-МС. Анализ проводили после накопления не менее 10 000 событий в регионе Lin⁻HLA-DR⁻-клеток при оценке Г-МС и Р-МС или в регионе CD14⁺HLA-DR^{low/-}-клеток при оценке М-МС.

Абсолютное количество МС рассчитывали по формуле: [относительное количество МС \times количество МНК ($\times 10^9$ /л)] / 100%, – и представляли в виде $\times 10^9$ /л или $\times 10^6$ /мл.

Экспрессию PDL1 на МС оценивали, используя PE-меченые anti-PDL1 моноклональные антитела (BD PharMingen, США), среди Г-МС, Р-МС и М-МС согласно стандартной методике для определения поверхностных антигенов. Для оценки внутриклеточной экспрессии Arg-1 и IDO МНК инкубировали с флуорохром-конъюгированными моноклональными антителами к Г-МС, Р-МС и М-МС согласно стандартной методике для определения поверхностных антигенов, описанной выше. Далее проводили процедуру пермеабиллизации клеток, используя коммерческий набор растворов для фиксации/пермеабиллизации Transcription Factor Buffer Set (Becton Dickinson, США) и PE-конъюгированные анти-Arginase-1 (BD PharMingen, США) или PE-конъюгированные анти-IDO (BD PharMingen, США) моноклональные антитела. Относительное количество МС, экспрессирующих Arg-1, IDO и PDL1, оценивали среди клеток с фенотипом Lin⁻HLA-DR⁻CD33⁺CD66b⁺, Lin⁻HLA-DR⁻CD33⁺CD66b⁻, CD14⁺HLA-DR^{low/-}. В качестве негативного контроля использовали изотипические антитела, конъюгированные с аналогичными флуорохромами.

Статистическую обработку проводили с использованием программ Statistica 6.0 (StatSoft Inc., США) и GraphPad Prism 8.0 (GraphPad Software, США). Данные представлены в виде медианы (Me) и [25-го; 75-го перцентилей]. Для выявления статистически значимых различий сравнимых показателей использовали непараметрический

U-критерий Манна – Уитни. Корреляционный анализ проводили с помощью ранговой корреляции Спирмена (Rs). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Как видно из рисунка 1, у пациентов с аксСпА было выявлено более чем двукратное повышение относительного и абсолютного количества Г-МС ($p=0,0002$ и $p=0,005$ соответственно). Кроме того, пациенты характеризовались выраженным трендом к повышению относительного количества М-МС ($p=0,07$). Содержание Р-МС у больных аксСпА было сопоставимо с донорскими значениями.

Согласно данным однофакторного анализа, такие факторы, как пол, возраст, HLA-B27-статус, стадия заболевания не оказывали влияния на содержание Г-МС при аксСпА. В то же время отмечалась выраженная тенденция к увеличению количества М-МС и Р-МС у больных старше 40 лет (F-критерий – 3,28; 95%-й доверительный интервал (95% ДИ): 1,86–3,10; $p=0,08$ и F-критерий – 2,98; 95% ДИ: 0,97–1,69; $p=0,09$ соответственно).

Как известно, аксСпА характеризуется клиническим полиморфизмом. У части пациентов наблюдается поражение только крестцово-подвздошных суставов и позвоночника, тогда как у некоторых пациентов имеются внеаксиальные проявления болезни, такие как энтезиты, дактилиты, периферический артрит. В связи с этим был проведен анализ содержания МС в зависимости от клинической симптоматики.

Согласно полученным данным (рис. 2А), относительное и абсолютное количество Г-МС было статистически значимо повышено как при наличии внеаксиальных проявлений, так и при их отсутствии ($p < 0,05$ для всех показателей). Содержание М-МС не зависело от клинических проявлений и статистически значимо не различалось между группами пациентов. В то же время относительное и абсолютное содержание Р-МС, сопоставимое с донорскими значениями в общей группе больных, у пациентов без внеаксиальных проявлений было статистически значимо выше по сравнению с контрольной группой доноров ($p=0,05$ и $p=0,03$ соответственно), а также по сравнению с пациентами с внеаксиальными проявлениями ($p=0,04$ и $p=0,03$ соответственно).

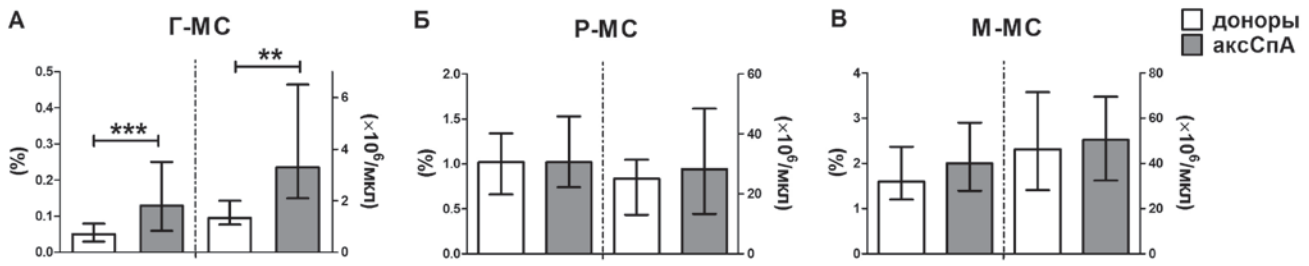


Рис. 1. Содержание миелоидных супрессорных клеток (МС) у больных аксиальным спондилоартритом (аксСпА). Представлено относительное и абсолютное содержание гранулоцитарных МС (Г-МС) (А), МС ранних стадий дифференцировки (Р-МС) (Б) и моноцитарных МС (М-МС) (В) у больных аксСпА и здоровых доноров. Здесь и далее данные представлены в виде медианы и интерквартильного диапазона: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$

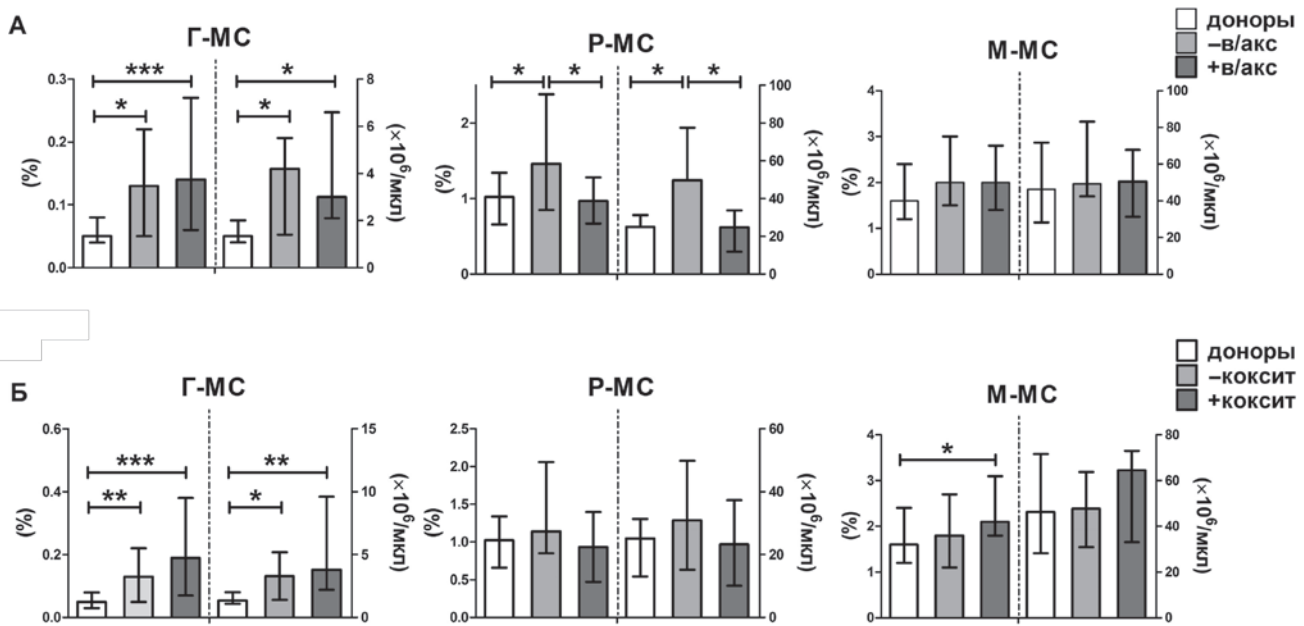


Рис. 2. Содержание миелоидных супрессорных клеток (МС) у больных с различными клиническими формами аксиального спондилоартрита (аксСпА). Представлено относительное и абсолютное содержание гранулоцитарных МС (Г-МС), МС ранних стадий дифференцировки (Р-МС) и моноцитарных МС (М-МС) у здоровых доноров и больных аксСпА с наличием (–/в/акс) и отсутствием (+/в/акс) внеаксиальных проявлений (А), а также с наличием (+/кксит) или отсутствием (–/кксит) коксита (Б)

Поскольку коксит является фактором неблагоприятного прогноза при аксСпА, мы проанализировали содержание субпопуляций МС у больных в зависимости от наличия или отсутствия поражения тазобедренных суставов. Как видно из рисунка 2Б, для пациентов, страдающих кокситом, было характерно повышенное относительное количество М-МС в сравнении с донорами ($p=0,01$), тогда как содержание Г-МС было одинаково повышенным у больных с кокситом и без коксита ($p=0,003$ и $p=0,0006$ – для относительного количества, $p=0,03$ и $p=0,003$ – для абсолютного количества соответственно).

Далее мы проанализировали содержание МС в зависимости от активности заболевания. Активность аксСпА в рутинной клинической практике определяется с помощью ряда индексов, часть из которых учитывают клинические проявления болезни (индекс BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index)), а при расчете других используются также и лабораторные показатели воспаления (ASDAS_{CO3} (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score и определением скорости оседания эритроцитов), ASDAS_{CRP} (ASDAS с определением уровня С-реактивного белка)). Для удобства все пациенты, у которых ASDAS_{CO3} и/или ASDAS_{CRP} были ниже 2,1, были отнесены к подгруппе с низкой активностью, тогда как пациенты с вышеуказанными индексами на уровне 2,1 и выше определялись как имеющие высокую активность заболевания.

Большая часть пациентов (40 из 50; 80%) характеризовалась высокой активностью. Именно у этой категории пациентов было выявлено статистически значимое почти трехкратное повышение относительного абсолютного количества Г-МС по сравнению с донорами ($p=0,0001$ и $p=0,003$ соответственно; рис. 3). У пациентов с низкой активностью было выявлено повышение процентного содержания М-МС по сравнению с донорскими значениями ($p=0,045$), которое, как было показано выше, в общей группе пациентов носило характер тренда.

Учитывая выявленную ассоциацию содержания МС с вовлеченностью периферических суставов, стоит отметить, что больные с высокой и низкой активностью были сопоставимы по частоте внеаксиальных проявлений ($p=0,94$). При высокой активности коксит регистрировался в 28%, а при низкой – в 30% случаев.

Относительное и абсолютное количество Г-МС прямо коррелировало с BASFI (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index) ($R_s=0,326$; $p=0,04$ и $R_s=0,308$; $p=0,047$ соответственно). Кроме того, слабая корреляция регистрировалась между относительным количеством Г-МС и BASDAI ($R_s=0,292$; $p=0,057$). Для Р-МС и М-МС

статистически значимых корреляционных взаимосвязей не было выявлено.

Для определения супрессорного потенциала на следующем этапе мы изучили экспрессию Arg-1, IDO и PDL1 в субпопуляциях МС. Как видно из рисунка 4А, больные характеризовались сниженной экспрессией большинства изучаемых супрессорных молекул в МС. Так, статистически значимое снижение по сравнению с донорами было установлено для Г-МС, экспрессирующих PDL1 ($p=0,01$). Наиболее низкое количество PDL1⁺ Г-МС было у пациентов, не имеющих поражения периферического скелета ($p=0,006$ по сравнению с донорами; рис. 4Б). Аналогично, снижение содержания Arg-1- и IDO-экспрессирующих Г-МС, выявленное в общей группе пациентов на уровне тренда, было также характерно только для пациентов, не имеющих поражения периферических суставов ($p=0,11$ и $p=0,017$ соответственно; рис. 4Б).

В популяции М-МС у пациентов было выявлено статистически значимо сниженное по сравнению с донорами количество Arg-1- и IDO-экспрессирующих клеток ($p=0,00002$ и $p=0,0007$ соответственно) независимо от внеаксиальных проявлений (рис. 4А, Б). Однако в отличие от Г-МС, наиболее критичное снижение экспрессии этих молекул в популяции М-МС наблюдалось у пациентов, имеющих внеаксиальные проявления.

В популяции Р-МС статистически значимое снижение экспрессии супрессорных молекул в общей группе пациентов по сравнению с донорами было выявлено только для PDL1 ($p=0,03$; рис. 4А). При этом, как и для Г-МС, доля PDL1-экспрессирующих Р-МС у пациентов без внеаксиальных проявлений была статистически значимо снижена по сравнению с донорами ($p=0,03$; рис. 4Б), тогда как при наличии признаков поражения периферического скелета эти изменения были на уровне тренда ($p=0,11$). Несмотря на то, что количество Arg-1⁺ и IDO⁺ Р-МС среди пациентов было сопоставимо или статистически значимо не отличалось от донорских значений, у пациентов без поражения периферических суставов доля этих клеток была статистически значимо ниже по сравнению с аналогичными показателями в подгруппе пациентов с внеаксиальными проявлениями ($p=0,02$ и $p=0,02$ соответственно). Количество IDO-экспрессирующих Р-МС у пациентов с отсутствием внеаксиальных проявлений было также ниже и по сравнению с донорами ($p=0,02$).

При оценке влияния поражения тазобедренного сустава на супрессорный потенциал МС было выявлено статистически значимое снижение количества Arg-1- и IDO-экспрессирующих М-МС по сравнению

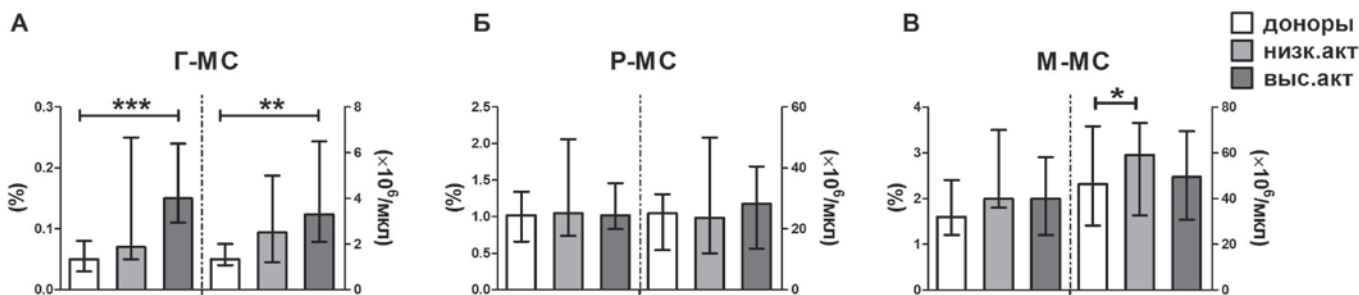


Рис. 3. Содержание миелоидных супрессорных клеток (МС) у больных с различной степенью активности аксиального спондилоартрита (аксСпА). Представлено относительное и абсолютное содержание гранулоцитарных МС (Г-МС) (А), МС ранних стадий дифференцировки (Р-МС) (Б) и моноцитарных МС (М-МС) (В) у здоровых доноров и больных аксСпА с низкой (низк. акт.) и высокой (выс. акт.) активностью

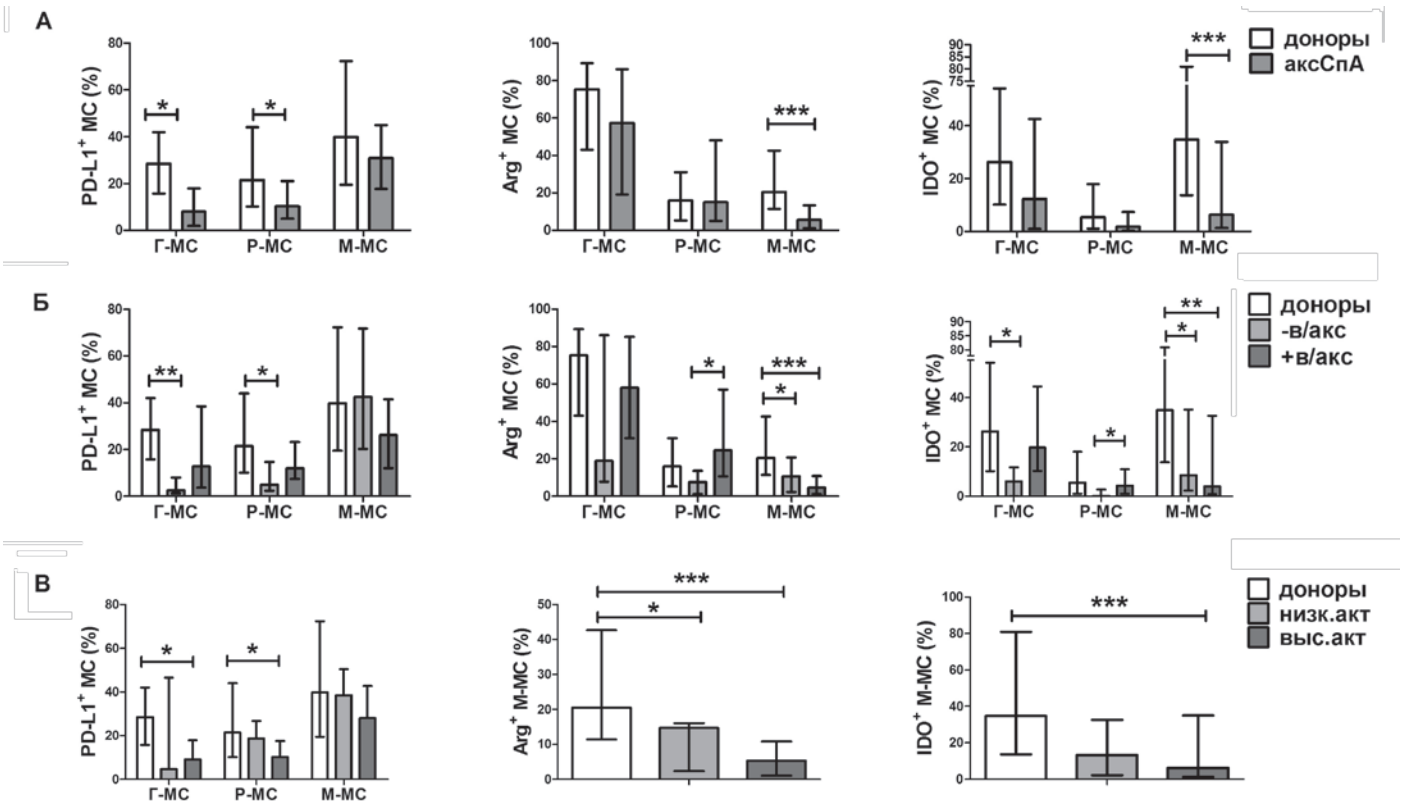


Рис. 4. Экспрессия ингибиторных молекул миелоидных супрессорных клеток (МС) у больных аксиальным спондилоартритом (аксСпА). Представлено относительное содержание PDL1-, Arg-1- и IDO-экспрессирующих гранулоцитарных МС (Г-МС), МС ранних стадий дифференцировки (Р-МС) и моноцитарных МС (М-МС) у здоровых доноров и больных аксСпА в общей группе (А), в зависимости от наличия или отсутствия внеаксиальных проявлений (Б), а также в зависимости от активности заболевания (В)

с донорами независимо от наличия коксита (для всех показателей $p < 0,05$). В то же время пациенты, не имеющие коксита, характеризовались сниженным количеством Г-МС и Р-МС, экспрессирующих PDL1 (Me – 8,0%, Me доноров – 28,5%, $p = 0,008$ – для PDL1+ Г-МС; Me – 7,2%, Me доноров – 21,5%, $p = 0,01$ – для PDL1+ Р-МС).

Анализ экспрессии супрессорных молекул в зависимости от активности заболевания (рис. 4В) показал, что высокая активность ассоциировалась со снижением экспрессии большинства супрессорных молекул в МС. У пациентов с высокой активностью по сравнению с донорами была статистически значимо снижена экспрессия PDL1 в Г-МС ($p = 0,01$) и Р-МС ($p = 0,01$). Кроме того, при высокой активности, несмотря на сопоставимое с донорами содержание М-МС, мы обнаружили статистически значимое почти 4–5-кратное снижение количества Arg-1- и IDO-экспрессирующих М-МС ($p = 0,00002$ и $p = 0,0009$ соответственно), а также на уровне тренда умеренное снижение М-МС, экспрессирующих PDL1 ($p = 0,15$).

Для пациентов с низкой активностью большая часть анализируемых показателей статистически значимо не отличалась от донорских значений. Однако для этой группы пациентов также было характерно снижение по сравнению с донорами доли Arg-1-экспрессирующих М-МС ($p = 0,04$), оно было менее выраженным, чем при высокой активности, а также снижение на уровне тренда относительного количества М-МС, экспрессирующих IDO ($p = 0,08$).

Проведенный корреляционный анализ показал обратную зависимость между экспрессией супрессорных молекул в МС и параметрами активности аксСпА,

а также индексом BASFI. Так, количество PDL1-позитивных Р-МС обратно коррелировало с уровнем СРБ ($R_s = -0,431$; $p = 0,02$) и BASFI ($R_s = -0,557$; $p = 0,002$). Для М-МС была выявлена обратная зависимость между Arg-1+ клетками и ASDAS_{CO2} ($R_s = -0,347$; $p = 0,03$), а также между PDL1+ клетками и BASDAI ($R_s = -0,371$; $p = 0,04$).

На следующем этапе мы проанализировали, как лечение ГИБП может влиять на содержание МС при аксСпА. 9 пациентам, включенным в исследование, была инициирована терапия ГИБП (ингибиторами фактора некроза опухоли α (ФНО- α) или ИЛ-17). 8 из них продемонстрировали стабильный ответ на лечение через 12 недель (табл. 2). 1 пациент был исключен из анализа, поскольку

Таблица 2. Динамика показателей активности аксиальным спондилоартритом на фоне лечения генно-инженерными биологическими препаратами

Показатели	До назначения ГИБП	После 12 недель лечения ГИБП	<i>p</i>
СОЭ, мм/ч	20,5 [13,5; 47,5]	12,0 [4,0; 15,0]	0,058
СРБ, г/л	12,7 [3,5; 24,65]	2,0 [1,35; 4,05]	0,03
ASDAS _{CO2}	3,07 [2,22; 3,99]	1,76 [1,25; 1,90]	0,01
ASDAS _{CPB}	2,76 [2,24; 3,90]	1,59 [1,53; 1,84]	0,003
BASDAI	4,15 [3,05; 6,20]	2,2 [1,55; 2,70]	0,009
BASFI	3,0 [1,6; 5,1]	1,5 [0,9; 2,75]	0,16

Примечание: параметры представлены в виде Me [25-го; 75-го перцентилей]; ГИБП – генно-инженерные биологические препараты; СОЭ – скорость оседания эритроцитов; СРБ – С-реактивный белок; ASDAS – Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score; BASDAI – Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; BASFI – Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index

характеризовался отсутствием ответа на проводимую терапию ГИБП через 12 недель (на фоне терапии не снижались индексы BASDAI, ASDAS_{COЭ}, ASDAS_{CPБ}).

Как видно из таблицы 3, через 12 недель после назначения ГИБП у большинства пациентов (у 6 из 8; 75%) исходно высокое относительное содержание Г-МС снижалось в среднем почти в 10 раз до значений, схожих с донорскими, и даже ниже (до назначения ГИБП Ме – 0,35%, после 12 недель лечения ГИБП Ме – 0,036%). Двое пациентов с исходно низким количеством Г-МС (0,01% и 0,03%), продемонстрировали отсутствие изменений (П. 3) или увеличение (П. 4) числа Г-МС на фоне терапии.

Относительное и абсолютное количество М-МС и Р-МС после 12 недель лечения ГИБП статистически значимо не отличалось от их содержания до назначения терапии (данные не приведены).

Анализ экспрессии супрессорных молекул в МС выявил возрастание количества Arg-1-экспрессирующих МС, однако наиболее близкие к статистической значимости изменения были среди Arg-1⁺ Г-МС (Ме увеличилась с 74,0 [39,6; 83,4] до 94,6 [78,0; 97,5]%; $p=0,11$). Кроме того, через 12 недель после начала лечения ГИБП экспрессия Arg-1 в М-МС (18,3 [7,1; 22,8]%) приближалась к донорским значениям (20,5 [11,4; 42,7]%), а в Г-МС и Р-МС даже превышала таковые (94,6 [78,0; 97,5] и 75,3 [43,0; 89,4]%, $p=0,07$ – для Г-МС; 43,0 [39,2; 45,6] и 16,0 [5,3; 31,0]%, $p=0,15$ – для Р-МС).

Количество IDO- и PDL1-экспрессирующих МС за 12 недель терапии существенно не менялось, сохранялось сниженное содержание IDO⁺ Г-МС и IDO⁺ М-МС в сравнении с донорами (5,4 [1,1; 6,7] и 26,3 [10,2; 54,0]%, $p=0,04$ – для Г-МС; 1,1 [0,6; 9,0] и 34,8 [13,7; 81,0]%, $p=0,004$ – для М-МС).

Обсуждение

Проведенное исследование позволило оценить содержание трех субпопуляций МС и их супрессорный потенциал на основе экспрессии ингибиторных молекул у больных аксСпА, получающих терапию 1-й линии (НПВП ± сульфасалазин/метотрексат), а также отследить динамику изменений МС в ответ на ГИБП. При использовании терапии 1-й линии общей чертой пациентов с аксСпА независимо от клинической формы являлось повышенное содержание Г-МС, которое в большей степени регистрировалось при высокой активности заболевания. В свою очередь, клинический фенотип аксСпА дополнительно ассоциировался с изменениями содержания двух других субпопуляций МС. Так, пациенты с изолированным аксиальным поражением вместе с повышенным количеством Г-МС характеризовались увеличением числа Р-МС. У пациентов с внеаксиальными проявлениями при наличии коксита повышение содержания Г-МС сопровождалось повышенным количеством М-МС, тогда как при поражении других периферических суставов было выявлено только увеличение числа Г-МС. При низкой активности регистрировалось изолированное повышение количества М-МС. При использовании ГИБП у большей части пациентов на фоне снижения активности аксСпА исходно повышенное количество Г-МС снижалось до контрольных значений.

В литературе имеются единичные сообщения о субпопуляциях МС при аксСпА, согласно которым у больных, в том числе на фоне терапии, сохраняется повышенное

Таблица 3. Динамика содержания гранулоцитарных миелоидных супрессорных клеток на фоне лечения генно-инженерными биологическими препаратами

№ пациента	Единицы	До назначения ГИБП	После 12 недель лечения ГИБП	Препарат
1	%	2,44	0,06	ингибитор ФНО-α
	×10 ⁶ /мл	78,6	1,7	
2	%	0,13	0,01	ингибитор ФНО-α
	×10 ⁶ /мл	2,6	0,3	
3	%	0,01	0,01	ингибитор ФНО-α
	×10 ⁶ /мл	0,15	0,13	
4	%	0,03	0,52	ингибитор ФНО-α
	×10 ⁶ /мл	0,4	9,1	
5	%	0,33	0,0	ингибитор ИЛ-17
	×10 ⁶ /мл	7,9	0,08	
6	%	0,37	0,07	ингибитор ИЛ-17
	×10 ⁶ /мл	7,8	1,8	
7	%	0,42	0,16	ингибитор ИЛ-17
	×10 ⁶ /мл	13,9	6,2	
8	%	0,12	0,01	ингибитор ИЛ-17
	×10 ⁶ /мл	3,3	0,3	

Примечание: ГИБП – генно-инженерные биологические препараты; ФНО-α – фактор некроза опухоли α; ИЛ-17 – интерлейкин 17

количество Г-МС и М-МС [11, 12]. При этом число М-МС позитивно коррелирует с показателями активности аксСпА (BASDAI, COЭ, CPБ) [11]. Однако ранее не изучалась роль Р-МС при аксСпА, а также не учитывались такие клинические особенности, как наличие коксита.

Полученные нами результаты свидетельствуют о наличии связи содержания отдельных субпопуляций МС у пациентов, получающих терапию 1-й линии, с фенотипом и активностью аксСпА, что может указывать на различную роль Г-МС, Р-МС и М-МС в патогенезе заболевания.

Поскольку индукторами дифференцировки МС служат факторы роста (гранулоцитарный колониестимулирующий фактор, гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор) и провоспалительные медиаторы (ФНО-α, ИЛ-17 и др.), обнаруженное нами повышенное количество Г-МС при высокой активности аксСпА на фоне терапии 1-й линии может отражать, с одной стороны, экспансию незрелых клеток миелоидного ряда в условиях выраженного воспалительного процесса, а с другой стороны – запуск компенсаторных механизмов, направленных на подавление воспаления. Так, например, на модели рассеянного склероза (РС) показано, что по мере нарастания симптомов экспериментального аутоиммунного энцефаломиелита возрастает количество Г-МС, достигая максимальных значений на пике заболевания, а в фазе разрешения снижается до исходного уровня [7]. При этом адаптивный перенос Г-МС мышам снижает выраженность воспалительного процесса в центральной нервной системе, подавляет экспансию аутореактивных Т-клеток, пролиферацию Th1- и Th17-клеток. Зачастую количество МС прямо коррелирует с показателями активности аутоиммунного заболевания [11, 14].

В нашем исследовании мы не обнаружили выраженных корреляций между индексами активности аксСпА и содержанием МС, за исключением связи между

относительным количеством Г-МС и индексом функционального статуса BASFI, а также на уровне слабо выраженной связи — с индексом BASDAI. В то же время мы впервые продемонстрировали, что Г-МС, несмотря на увеличение их числа, характеризуются статистически значимо сниженной экспрессией PDL1 при высокой активности аксСпА. Снижение содержания PDL1⁺ Г-МС регистрировалось также и в группе пациентов с низкой активностью аксСпА, однако в этой группе оно не достигало статистической значимости. О важной роли PDL1 в реализации супрессорных свойств Г-МС свидетельствуют данные М. Иоанноу и соавт. [7], показавших, что Г-МС при РС ингибируют *in vitro* пролиферацию аутологичных Т-лимфоцитов, в том числе через PDL1-зависимый механизм, а блокирование этого пути частично отменяет супрессорную активность Г-МС. В этом аспекте можно предположить дефектность PDL1-опосредованной супрессорной активности Г-МС при аксСпА. С другой стороны, в условиях хронического воспаления Г-МС, подобно другим субпопуляциям МС, могут вместо супрессорной функции проявлять провоспалительную активность, что продемонстрировано при СКВ и воспалительных заболеваниях кишечника [10, 15]. В этом случае Г-МС характеризуются повышенной экспрессией провоспалительных факторов (CCR1, субъединицы NADPH-оксидазы gp91phox), а также способностью усиливать пролиферацию аутологичных Т-клеток *in vitro*.

Для пациентов с низкой активностью характерно изолированное повышение содержания М-МС, что может свидетельствовать об их участии в ограничении воспалительных реакций. По данным ряда авторов, М-МС обладают большей иммуносупрессорной активностью, чем Г-МС [16]. При изучении пациентов с аутоиммунной патологией показано, что повышенный уровень М-МС может быть предиктором более благоприятного течения РС и ассоциируется с менее выраженным неврологическим дефицитом [17]. Однако повышенное содержание М-МС мы также обнаружили у пациентов с кокситом. При этом в обоих случаях наблюдалось схожее снижение экспрессии Arg-1 и IDO в М-МС, что в целом было характерно для всей группы пациентов. Стоит отметить, что часть пациентов (30%) с кокситом составляли группу больных с низкой активностью. На основе этих данных, а также данных о повышенном количестве Г-МС при высокой активности аксСпА можно предположить, что такой фактор, как активность заболевания, действительно играет важную роль с точки зрения экспансии МС независимо от клинической формы. Кроме того, нами были выявлены обратные корреляционные связи доли Arg-1⁺ М-МС и PDL1⁺ М-МС с показателями активности (ASDAS_{CO3} и BASDAI соответственно), что может указывать на возможное снижение супрессорного потенциала М-МС при высокой активности аксСпА.

Характерно, что в группе с внеаксиальными проявлениями повышенное содержание М-МС и Г-МС отмечалось только у пациентов с кокситом, тогда как при поражении других периферических суставов возрастание числа Г-МС не сопровождалось увеличением количества М-МС. В этом аспекте можно предположить, что повышение содержания М-МС у пациентов с кокситом связано с вовлеченностью данной субпопуляции МС в механизмы поражения тазобедренных суставов, в том числе за счет повышенного остеокластогенеза, а сниженная экспрессия Arg и IDO в этих клетках свидетельствует о дефекте супрессорного потенциала М-МС при аксСпА. Это предположение подтверждается данными других исследователей.

Так, показано, что МС, прежде всего М-МС, могут дифференцироваться в остеокласты, а количество М-МС коррелирует с развитием костных эрозий при РА (с уровнем маркеров деструкции кости β-CTX и TRAP5b) [18]. С учетом полученных данных нельзя исключать и переключение активности МС с противовоспалительной на провоспалительную и остелитическую.

Популяция Р-МС на сегодняшний день остается малоизученной. Интересным результатом нашего исследования стало обнаружение повышенного количества Р-МС у больных, не имеющих внеаксиальных проявлений. Поскольку на момент исследования в эту группу входили пациенты с высокой активностью и большой длительностью аксСпА, можно предположить, что Р-МС участвуют в ограничении и стабилизации клинических симптомов при аксСпА. При этом, поскольку повышенное количество Г-МС и Р-МС у пациентов без внеаксиальной симптоматики сопровождалось сниженной экспрессией ингибиторных молекул в этих клетках, накопление данных субпопуляций МС может являться компенсаторным механизмом на фоне сниженного супрессорного потенциала. В то же время при наличии внеаксиальных проявлений изменения экспрессии супрессорных молекул в Г-МС и Р-МС были менее критичными.

Одним из ограничений нашего исследования явилось отсутствие группы нелеченых или впервые выявленных пациентов, что позволило бы точнее оценить вклад МС в иммунопатогенез аксСпА, а также выяснить, каким образом достижение ремиссии на фоне терапии 1-й линии ассоциируется с изменениями МС. С другой стороны, важнейшей частью стратегии медикаментозного лечения при аксСпА являются ГИБП, назначение которых позволяет быстро снизить активность, замедлить рентгенологическое прогрессирование и улучшить качество жизни пациентов. В связи с этим второй частью нашей работы явилось изучение влияния ГИБП на МС у больных аксСпА, в результате чего было продемонстрировано снижение исходно повышенного содержания Г-МС после 12 недель терапии у большинства ответивших пациентов. Индивидуальный анализ экспрессии супрессорных молекул в МС показал тенденцию к увеличению экспрессии Arg-1 во всех субпопуляциях МС, что, по-видимому, имеет большое значение с точки зрения регуляции воспаления. В литературе отсутствуют данные о влиянии ГИБП на МС при аксСпА. Содержание ИЛ-6 и ИЛ-17 в сыворотке крови коррелирует с количеством МС [11, 12], что может свидетельствовать о возможном участии этих цитокинов в рекрутировании МС при аксСпА. Кроме того, провоспалительные цитокины, участвующие в персистенции воспаления, способствуют экспансии незрелых миелоидных клеток, активируя в них экспрессию специфических генов [19]. Соответственно, если в условиях воспаления МС потенциально могут проявлять провоспалительную активность, то антицитокиновые ГИБП, ингибируя внеклеточные цитокин-опосредованные сигнальные пути, могут блокировать накопление МС при аксСпА, а также участвовать в переключении провоспалительной активности МС на противовоспалительную/иммуносупрессорную.

Таким образом, полученные данные впервые продемонстрировали, что ГИБП оказывают влияние на содержание циркулирующих МС и могут быть потенциальными индукторами экспрессии супрессорных молекул в МС, что имеет большое значение с точки зрения ингибирования воспалительного ответа при аутоиммунных и аутовоспалительных заболеваниях.

Заключение

Проведенное исследование продемонстрировало взаимосвязь содержания МС и их супрессорного потенциала с клиническим полиморфизмом и показателями активности аксСпА, а также позволило оценить количественные и фенотипические изменения МС в ответ на терапию ГИБП. Полученные результаты свидетельствуют о том, что пациенты с аксСпА, получающие препараты 1-й линии, при высокой активности заболевания характеризуются повышенным содержанием Г-МС, тогда как для низкой активности характерно изолированное увеличение числа М-МС. При этом лечение ГИБП, уменьшая активность аксСпА, снижает исходно повышенное содержание Г-МС до контрольных значений, что позволяет рассматривать Г-МС как потенциальный биомаркер

активности аксСпА и эффективности проводимой терапии. Однако для построения прогностической модели требуются дальнейшие исследования.

Работа выполнена в рамках государственного задания FGMN 0415-2021-0004 и FGMN 0415-2024-0011.

Прозрачность исследования

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

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

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

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- van de Sande MGH, Elewaut D. Pathophysiology and immunological basis of axial spondyloarthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2023;37(3):101897. doi: 10.1016/j.berh.2023.101897
- Wang C, Liao Q, Hu Y, Zhong D. T lymphocyte subset imbalances in patients contribute to ankylosing spondylitis. *Exp Ther Med*. 2015;9(1):250-256. doi: 10.3892/etm.2014.2046
- Vanaki N, Aslani S, Jamshidi A, Mahmoudi M. Role of innate immune system in the pathogenesis of ankylosing spondylitis. *Biomed Pharmacother*. 2018;105:130-143. doi: 10.1016/j.biopha.2018.05.097
- Pawelec G, Verschoor CP, Ostrand-Rosenberg S. Myeloid-derived suppressor cells: Not only in tumor immunity. *Front Immunol*. 2019;10:1099. doi: 10.3389/fimmu.2019.01099
- Gabrilovich DI. Myeloid-derived suppressor cells. *Cancer Immunol Res*. 2017;5(1):3-8. doi: 10.1158/2326-6066
- Yu J, Du W, Yan F, Wang Y, Li H, Cao S, et al. Myeloid-derived suppressor cells suppress antitumor immune responses through IDO expression and correlate with lymph node metastasis in patients with breast cancer. *J Immunol*. 2013;190(7):3783-3797. doi: 10.4049/jimmunol.1201449
- Ioannou M, Alissafi T, Lazaridis I, Deraos G, Matsoukas J, Gravanis A, et al. Crucial role of granulocytic myeloid-derived suppressor cells in the regulation of central nervous system autoimmune disease. *J Immunol*. 2012;188(3):1136-1146. doi: 10.4049/jimmunol.1101816
- Jiao Z, Hua S, Wang W, Wang H, Gao J, Wang X. Increased circulating myeloid-derived suppressor cells correlated negatively with Th17 cells in patients with rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol*. 2013;42(2):85-90. doi: 10.3109/03009742.2012.716450
- Whitfield-Larry F, Felton J, Buse J, Su MA. Myeloid-derived suppressor cells are increased in frequency but not maximally suppressive in peripheral blood of type 1 diabetes mellitus patients. *Clin Immunol*. 2014;153(1):156-164. doi: 10.1016/j.clim.2014.04.006
- Ji J, Xu J, Zhao S, Liu F, Qi J, Song Y, et al. Myeloid-derived suppressor cells contribute to systemic lupus erythematosus by regulating differentiation of Th17 cells and Tregs. *Clin Sci (Lond)*. 2016;130(16):1453-1467. doi: 10.1042/CS20160311
- Liu YF, Zhuang KH, Chen B, Li PW, Zhou X, Jiang H, et al. Expansion and activation of monocytic-myeloid-derived suppressor cell via STAT3/arginase-I signaling in patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis Res Ther*. 2018;20(1):168. doi: 10.1186/s13075-018-1654-4
- Wu J, Lu AD, Zhang LP, Zuo YX, Jia YP. [Study of clinical outcome and prognosis in pediatric core binding factor-acute myeloid leukemia]. *Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi*. 2019;40(1):52-57 (In Chinese). doi: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2019.01.010
- Bronte V, Brandau S, Chen SH, Colombo MP, Frey AB, Greten TF, et al. Recommendations for myeloid-derived suppressor cell nomenclature and characterization standards. *Nat Commun*. 2016;7:12150. doi: 10.1038/ncomms12150
- Wu H, Zhen Y, Ma Z, Li H, Yu J, Xu ZG, et al. Arginase-1-dependent promotion of TH17 differentiation and disease progression by MDSCs in systemic lupus erythematosus. *Sci Transl Med*. 2016;8(331):331ra40. doi: 10.1126/scitranslmed.aae0482
- Kontaki E, Boumpas DT, Tzardi M, Mouzas IA, Papadakis KA, Verginis P. Aberrant function of myeloid-derived suppressor cells (MDSCs) in experimental colitis and in inflammatory bowel disease (IBD) immune responses. *Autoimmunity*. 2017;50(3):170-181. doi: 10.1080/08916934.2017.1283405
- Soler DC, Young AB, Fiessinger L, Galimberti F, Debanne S, Groft S, et al. Increased, but functionally impaired, CD14(+) HLA-DR(-/low) myeloid-derived suppressor cells in psoriasis: A mechanism of dysregulated T cells. *J Invest Dermatol*. 2016;136(4):798-808. doi: 10.1016/j.jid.2015.12.036
- Ortega MC, Lebrón-Galán R, Machín-Díaz I, Naughton M, Pérez-Molina I, García-Arocha J, et al. Central and peripheral myeloid-derived suppressor cell-like cells are closely related to the clinical severity of multiple sclerosis. *Acta Neuropathol*. 2023;146(2):263-282. doi: 10.1007/s00401-023-02593-x
- Chen S, Guo C, Wang R, Feng Z, Liu Z, Wu L, et al. Monocytic MDSCs skew Th17 cells toward a pro-osteoclastogenic phenotype and potentiate bone erosion in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2021;60(5):2409-2420. doi: 10.1093/rheumatology/keaa625
- Kumar V, Patel S, Tcyganov E, Gabrilovich DI. The nature of myeloid-derived suppressor cells in the tumor microenvironment. *Trends Immunol*. 2016;37(3):208-220. doi: 10.1016/j.it.2016.01.004

Моренкова А.Ю. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0980-1157>

Тыринова Т.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7987-2017>

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

Тихонова М.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2366-1667>

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

Чумасова О.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3797-6392>

Сизиков А.Э. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7213-7482>

Черных Е.Р. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2346-6279>

Оценка индекса повреждения и его динамика на фоне терапии генно-инженерными биологическими препаратами у пациентов с несистемными вариантами ювенильного артрита

З.А. Колхидова, И.П. Никишина, С.И. Глухова

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

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

Контакты: Колхидова Зарина Анатольевна,
kolkhidovaz@gmail.com
Contacts:
Zarina Kolkhidova,
kolkhidovaz@gmail.com

Поступила 17.04.2024
Принята 17.04.2024

Течение ювенильного идиопатического артрита (ЮИА) характеризуется высоким риском развития деструктивного поражения суставов, внесуставными изменениями и, как следствие, быстро прогрессирующей инвалидизацией. Для оценки функциональной недостаточности и степени необратимых повреждений часто используются опросник CHAQ (Childhood Health Assessment Questionnaire) и рентгенография, но оба метода имеют ограничения. Для комплексной оценки исходов ЮИА в педиатрической ревматологии используется индекс повреждения JADI (Juvenile Arthritis Damage Index), включающий оценку суставного (JADI-A, JADI – Articular Damage) и внесуставного (JADI-E, JADI – Extra-Articular Damage) поражения. Использование индекса JADI может стать эффективным инструментом для прогнозирования и мониторинга эффективности терапии ЮИА в условиях реальной клинической практики.

Цель исследования – выявить корреляции индекса JADI с особенностями клинических проявлений у пациентов с несистемными вариантами ЮИА, не имевших опыта применения генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) или ингибиторов Янус-киназ, и оценить возможность прогнозирования ответа на ГИБП с помощью JADI.

Материалы и методы. В открытое проспективное исследование включено 150 детей с несистемными вариантами ЮИА, не имевших опыта применения ГИБП в анамнезе. Средний возраст составил 12,2±4,6 года; 60% девочек. 112 пациентов обследованы в динамике через 6 или 12 месяцев от начала терапии ГИБП. Всем пациентам проводилась оценка клинико-anamnestических данных и суставного статуса и подсчет индексов JADI-A и JADI-E.

Результаты. На момент первичного обследования до назначения ГИБП наличие фиксированных повреждений, согласно индексам JADI, установлено у 50% пациентов: по JADI-A «+» – у 43%, по JADI-E «+» – у 23%, одновременно по обеим категориям – у 15% (n=23) детей. Индекс повреждения JADI-A был представлен преимущественно сгибательными контрактурами коленных (39%), локтевых суставов (28%), ограничением движений в шейном отделе позвоночника (26%). Внесуставные повреждения чаще определялись наличием асептического некроза костей, подтвержденного визуализирующими методами (41%) и значительной разницей длины конечностей (35%). Суставные повреждения ассоциировались с позитивностью по анти-нуклеарному фактору, ревматоидному фактору, антителам к циклическому цитруллинированному пептиду, отсутствием энтезитов, повышением скорости оседания эритроцитов и уровня С-реактивного белка, высокой активностью, согласно счету JADAS71 (Juvenile Arthritis Disease Activity Score), наличием функциональных нарушений по CHAQ, глюкокортикоидной терапией в анамнезе и низкой приверженностью лечению. Характер дебюта в виде полиартрита с вовлечением мелких суставов кистей, склонностью к быстрому формированию контрактур также ассоциировался с положительным JADI-A. В результате проведенной терапии с использованием ГИБП или тофацитиниба, назначенных в условиях обычной клинической практики, у подавляющего большинства пациентов было достигнуто сохранение стабильного статуса без признаков повреждений либо значение индекса повреждения осталось неизменным. У 26 (23%) пациентов показатели JADI-A улучшились за счет полного разрешения контрактур или увеличения амплитуды движений суставов. В 10 (9%) случаях отмечалось прогрессирование повреждений вне установленной взаимосвязи с выбором конкретного препарата, в том числе у 6 (5%) детей необратимые изменения возникли несмотря на применение таргетной терапии.

Выводы. Индекс JADI является полезным и доступным для повседневной клинической практики инструментом для клинической оценки суставных и внесуставных повреждений, отражающих прогноз ЮИА, и объективным показателем эффективности терапии.

Ключевые слова: ювенильный артрит, индекс повреждения JADI, контрактуры суставов, функциональные нарушения, эффективность терапии, исходы ювенильного артрита, генно-инженерные биологические препараты, прогнозирование ответа на ГИБП

Для цитирования: Колхидова ЗА, Никишина ИП, Глухова СИ. Оценка индекса повреждения и его динамика на фоне терапии генно-инженерными биологическими препаратами у пациентов с несистемными вариантами ювенильного артрита. *Научно-практическая ревматология*. 2024;62(3):309–318.

ASSESSMENT OF THE DAMAGE INDEX AND ITS DYNAMICS IN PATIENTS WITH NON-SYSTEMIC VARIANTS OF JUVENILE ARTHRITIS DURING THE TREATMENT WITH BIOLOGICS

Zarina A. Kolkhidova, Irina P. Nikishina, Svetlana I. Glukhova

Juvenile idiopathic arthritis (JIA) is characterized by a high risk of joint destruction, extra-articular changes, and rapidly progressive disability. The CHAQ (Childhood Health Assessment Questionnaire) questionnaire and X-ray are often used to assess functional impairment and the degree of irreversible damage, but both methods have limita-

tions. The Juvenile Arthritis Damage Index (JADI) has been developed to comprehensively assess the biological prognosis of JIA, which includes articular (JADI-A) and extra-articular (JADI-E) damage evaluation. The use of the JADI may be an effective tool for predicting and monitoring the effectiveness of JIA therapy in real clinical practice conditions.

The aim — to identify correlations of the JADI index with features of clinical manifestations in patients with non-systemic variants of JIA who had no experience with biologic therapy (B) and to evaluate the impact of lesions defined through the JADI damage index value on predicting response to B.

Methods. This open prospective study included 150 children with non-systemic JIA variants with no history of biologic therapy. The mean age was 12.2 ± 4.6 years, 60% were girls. 112 patients were examined in dynamics after 6 or 12 months from the beginning of B therapy. Clinical and anamnestic evaluations, including detailed assessment of joint status and JADI-A and JADI-E scores, were performed on all patients.

Results. The study found that 50% of patients had damage on the JADI score, with 43% having JADI-A+ and 23% having JADI-E+. Both articular and extra-articular damage were present in 15% ($n=23$) of children. Among those with JADI-A, flexion contractures of the knee joints were most frequently noted in 39%, elbow joints in 28%, and limitation of movement in the cervical spine in 26%. Extra-articular injuries were more frequently presented as avascular necrosis of bones, confirmed by imaging methods (41%), and a significant difference in limb length was observed in 35% of patients. The presence of articular changes was significantly associated with positivity for antinuclear antibody, rheumatoid factor, and anticyclic citrullinated peptide, as well as the absence of enthesitis, elevated erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein, high clinical activity, Juvenile Arthritis Disease Activity Score, CHAQ values, a history of glucocorticoid therapy, and low adherence to treatment. Polyarticular onset involving small hand joints and a tendency for rapid contracture formation were also associated with positive JADI-A values. The onset of polyarthritis with involvement of the small joints of the hands and a tendency to fast contracture formation were also associated with JADI-A positivity. As a result of therapy with B prescribed in routine clinical practice, the vast majority of patients achieved stable status without signs of damage or the value of the damage index remained unchanged. In 26 (23%) patients, JADI-A scores improved with complete resolution of contractures or increased amplitude of joint movement. In 10 (9%) cases there was progression of the lesions with no established correlation with the choice of a specific drug, including 6 (5%) children with irreversible changes despite the use of targeted therapy.

Conclusions. The JADI index is a useful and accessible tool for clinical assessment of articular and extra-articular lesions, reflecting the prognosis of JIA and an objective indicator of therapy efficacy.

Key words: juvenile arthritis, JADI damage index, joint contractures, functional impairment, efficacy of therapy, outcomes of juvenile arthritis, biologics, predicting response to biologics

For citation: Kolkhidova ZA, Nikishina IP, Glukhova SI. Assessment of the damage index and its dynamics in patients with non-systemic variants of juvenile arthritis during the treatment with biologics. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2024;62(3):309–318 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2024-309-318

Введение

Ювенильный идиопатический артрит (ЮИА) является одним из наиболее распространенных и социально значимых ревматических заболеваний детского возраста [1]. Иммуновоспалительная природа ЮИА и склонность к развитию костно-суставной деструкции обуславливают высокий риск инвалидизации, связанной, в частности, с развитием устойчивых деформаций суставов и нарушением их подвижности, а также необратимые изменения в других органах и системах. На сегодняшний день опросник для оценки функционального статуса (CHAQ, Childhood Health Assessment Questionnaire) и рентгенография суставов являются наиболее часто используемыми инструментами для оценки функциональной недостаточности и степени необратимых суставных повреждений соответственно. Оценка функционального статуса, согласно опроснику CHAQ, имеющему русскоязычную версию, прошедшую полную процедуру валидации в Российской Федерации, имеет ограничения, т. к. включает как текущие обусловленные активностью заболевания, так и необратимые изменения и основывается на родительской оценке функциональных нарушений [2]. Рентгенография суставов, несмотря на широкое использование, также имеет ограниченную информативность как для научных исследований, так и для клинической практики [1]. Известны попытки разработки и валидации комплексного многомерного опросника Juvenile Arthritis Multidimensional Assessment Report (JAMAR) [2, 3], компоненты которого дают представление о нескольких аспектах жизни ребенка с ЮИА, включая неблагоприятные реакции препаратов, соблюдение режима лечения, уровень боли, активность заболевания, социализацию. Однако он пока еще не нашел применения в реальной клинической практике [2, 4]. Широко используемые для различных ревматических заболеваний

индексы повреждения наиболее полно отражают степень структурных нарушений и, соответственно, необратимые последствия хронического течения болезни, что послужило обоснованием для разработки в 2005 г. группой всемирно известных детских ревматологов Университетов Генуи и Павии индекса повреждения при ювенильном артрите (JADI, The Juvenile Arthritis Damage Index) [1]. Он включает оценку суставного (JADI-A, JADI – Articular Damage) и внесуставного (JADI-E, JADI – Extra-Articular Damage) поражения, позволяя наиболее полно и всесторонне отразить анатомо-функциональные изменения, являющиеся следствием прогрессирующего течения ЮИА. Индекс JADI был разработан таким образом, чтобы его можно было быстро и сравнительно легко подсчитать как непосредственно при физикальном осмотре, так и путем ретроспективного анализа истории болезни пациента [1].

В последние 20 лет основным принципом фармакотерапии ЮИА в педиатрической ревматологии так же, как и в ревматологии в целом, является стратегия «лечение до достижения цели» (treat-to-target) [5], ориентированная на снижение активности заболевания, а в идеале — на достижение ремиссии. Внедрение в практику ГИБП и аналогичных им по эффективности ингибиторов Янус-киназ, позволяющих дифференцированно (т. е. таргетно) модулировать иммунный ответ, дало возможность улучшить прогноз и уменьшить риск инвалидизации при ЮИА [3, 4, 6]. К сожалению, эта стратегия не всегда учитывает ситуации, когда подавление активности не позволяет предотвратить необратимые последствия болезни. При этом нельзя исключить, что фиксированные структурные нарушения сформировались еще до назначения таргетной терапии, то есть не был реализован принцип «окна терапевтических возможностей», что закономерно уменьшает ожидаемую эффективность лечения. В настоящее время

нет однозначного ответа на вопрос о возможности модифицирующего влияния таргетных препаратов на те анатомо-физиологические нарушения, которые прежде считались необратимыми и которые могут быть скорректированы благодаря высокому репаративному потенциалу детского организма, поэтому использование в мониторинге эффективности фармакотерапии индекса JADI является актуальной задачей. Кроме того, индекс повреждения JADI в виде простого в использовании инструмента может стать эффективным средством для прогнозирования ответа на лечение ЮИА в условиях повседневной клинической практики.

Цель исследования – выявить корреляции индекса JADI с особенностями клинических проявлений у пациентов с несистемными вариантами ювенильного идиопатического артрита, не имевших опыта применения генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) или ингибиторов Янус-киназ, и оценить возможность прогнозирования ответа на ГИБП с помощью JADI.

Материалы и методы

В открытое проспективное исследование включено 150 детей с активными проявлениями ЮИА, нуждающихся в назначении ГИБП или тофацитиниба (ранее не имевших опыта применения ГИБП, т. е. «бионаивных»), последовательно поступавших в детское ревматологическое отделение ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой в 2022–2023 гг. Средний возраст на момент включения в исследование составил $12,2 \pm 4,6$ года, по половому составу группа была представлена 60% девочек и 40% мальчиков. Часть пациентов ($n=112$) удалось обследовать в динамике, через 6 или 12 месяцев от начала терапии ГИБП.

Критерии включения: диагноз ЮИА, кроме системного по дебюту варианта, установленный согласно критериям Международной лиги ревматологических ассоциаций (ILAR, International League of Associations for Rheumatology) 2001 г. [7]; отсутствие опыта применения ГИБП или ингибиторов Янус-киназ в анамнезе; возраст до 18 лет.

Всем пациентам проводился первичный осмотр с анализом клинико-анамнестических показателей, детальной оценкой суставного статуса и подсчетом суставного и внесуставного индексов повреждения JADI в приемном отделении стационара.

В первой части индекса оценивается степень суставного повреждения (JADI-A), которое характеризуется наличием стойких контрактур и других деформаций суставов, не связанных с текущими проявлениями активности артрита [1]. Посредством индекса JADI-A оцениваются 36 суставов или групп суставов (шейный отдел позвоночника, височно-нижнечелюстные, плечевые, локтевые, лучезапястные, пястно-фаланговые, проксимальные межфаланговые, тазобедренные, коленные, голеностопные и плюснефаланговые суставы). При этом объем движений в суставах измеряется с помощью гониометра. Повреждение, наблюдаемое в каждом суставе, оценивалось по 2-балльной шкале (1 балл – контрактура; 2 балла – анкилоз, другие необратимые повреждения или эндопротез). Максимальный общий счет индекса – 72 балла.

Вторым компонентом индекса JADI является оценка внесуставных повреждений (JADI-E), которые возникают после начала заболевания, при условии, что повреждения необратимы и сохраняются не менее 6 месяцев [1].

JADI-E оценивает глаза, кожу, скелетно-мышечную и эндокринную системы, а также вторичный амилоидоз. Внесуставные повреждения оценивались как 0 (отсутствуют) или 1 балл (присутствуют). При поражении глаз хирургическое вмешательство оценивалось в 2 балла, а потеря зрения – в 3. Максимально возможная оценка по JADI-E составляет 17 баллов.

Для упрощения восприятия результатов исследования были приняты следующие сокращения: при отсутствии необратимых изменений, т. е. при значении индексов JADI-A=0 и JADI-E=0, использовалось обозначение JADI«–», а при любом ненулевом значении индексов JADI-A>0 и JADI-E>0 – JADI«+».

Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой 2.12.2021 г. Информированное согласие получено для всех пациентов перед началом исследования.

Статистическая обработка материала проводилась с помощью программного обеспечения Statistica 12.0 (StatSoft Inc., США); использовались методы параметрического и непараметрического анализа. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Наличие необратимых изменений, согласно индексам JADI, было установлено у 75 (50%) пациентов: поражение суставов (JADI-A«+») – у 64 (43%), внесуставных структур (JADI-E«+») – у 34 (23%), наличие и внесуставных повреждений – у 23 (15%). Структура компонентов индексов повреждения представлена в таблице 1. В суставной части индекса чаще всего отмечались сгибательные контрактуры коленных ($n=25$; 39%) и локтевых ($n=18$; 28%) суставов, ограничение движений в шейном отделе позвоночника ($n=17$; 26%). Составляющие JADI-A в зависимости от клинического варианта заболевания (в соответствии с кодами Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10)) представлены на рисунке 1. Из внесуставных повреждений чаще выявлялся асептический некроз костей, подтвержденный визуализирующими методами ($n=14$; 41%), и различие длины конечностей более чем на 1 см ($n=12$; 35%). У 6 (18%) пациентов наблюдалось необратимое осложнение увеита в виде катаракты, потребовавшей оперативной коррекцией, у 3 (9%) выявлена подкожная атрофия в месте ранее выполнявшихся внутрисуставных инъекций глюкокортикоидов, а у 2 (6%) при клиническом обследовании обнаружены проявления мышечной гипотрофии как осложнение высокоактивного ЮИА.

Был проведен сравнительный анализ клинико-анамнестических факторов, способных повлиять на формирование структурных повреждений опорно-двигательного аппарата (JADI-A«+») как наиболее частого и инвалидизирующего осложнения течения ЮИА. В таблице 2 представлена характеристика пациентов в зависимости от наличия или отсутствия суставного повреждения. Пациенты были сопоставимы по возрасту дебюта и длительности заболевания – медиана составила 8,9 [3,9; 12,7] и 2,5 [1; 5] года соответственно. Серопозитивность по ревматоидному фактору (РФ), антителам к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) и антинуклеарному фактору (АНФ) ассоциировалась с накоплением суставных повреждений, а наличие энтезитов статистически значимо реже сочеталось

Таблица 1. Характеристика суставного и внесуставного индексов повреждения JADI и его компонентов у пациентов с различными клиническими вариантами ювенильного артрита, n (%)

Индексы повреждения и их компоненты	Вся группа (n=150)	ЮРА (n=30)	ЮАС (n=18)	пЮИА (n=82)	оЮИА (n=20)
JADI-A«+», n (%)*	64 (43)	19 (63)	5 (28)	37 (45)	3 (15)
JADI-A, Me (min; max)	2 (1; 24)	5 (1; 24)	2 (1; 13)	2 (1; 12)	1 (1; 2)
JADI-E«+», n (%)	34 (23)	8 (27)	4 (22)	17 (21)	5 (25)
JADI-E, Me (min; max)	1 (1; 4)	1 (1; 2)	1 (1; 2)	1 (1; 4)	1 (1; 2)
Катаракта и/или другие осложнения увеита с потерей зрения, n (%)	6 (18)	–	2 (50)	2 (12)	2 (40)
Значительная разница длины ног (более 1 см), n (%)	12 (35)	–	–	9 (53)	3 (60)
Тяжелая мышечная атрофия, n (%)	2 (6)	1 (13)	–	1 (6)	–
Асептический некроз кости, n (%)	14 (41)	6 (75)	3 (75)	5 (29)	–
Подкожная атрофия в результате внутрисуставного введения глюкокортикоидов, n (%)	3 (9)	2 (25)	–	1 (6)	–

Примечание: ЮРА – ювенильный ревматоидный артрит; ЮАС – ювенильный анкилозирующий спондилит; пЮИА – полиартикулярный ювенильный идиопатический артрит; оЮИА – олигоартикулярный ювенильный идиопатический артрит; JADI-A – Juvenile Arthritis Damage Index – Articular Damage; * – детальная характеристика составляющих суставного повреждения JADI-A представлена на рисунке 1; JADI-E – Juvenile Arthritis Damage Index – Extra-Articular Damage; в обобщающих столбцах приводится процентный вклад (в каждой дефиниции повреждения) от количества пациентов с положительным JADI

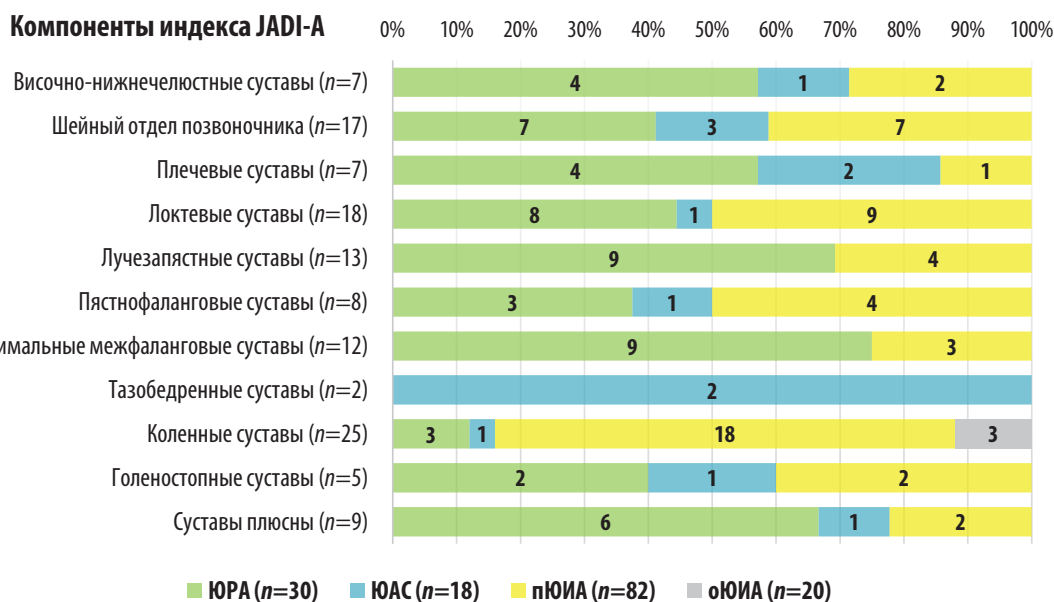


Рис. 1. Компоненты суставного индекса Juvenile Arthritis Damage Index – Articular Damage (JADI-A) в зависимости от клинического варианта ювенильного артрита: ЮРА – ювенильный ревматоидный артрит; ЮАС – ювенильный анкилозирующий спондилит; пЮИА – полиартикулярный ювенильный идиопатический артрит; оЮИА – олигоартикулярный ювенильный идиопатический артрит

с отсутствием необратимых изменений опорно-двигательного аппарата. Медиана длительности заболевания на момент формирования контрактур составила 7 [2; 24] месяцев, у 27 (18%) пациентов контрактуры сформировались уже в дебюте ЮИА. Дальнейшее накопление суставного повреждения наблюдалось у 22 (82%) детей, а у 5 (18%) контрактуры, имевшие место на момент включения в исследование, разрешились. Установлено, что характер дебюта в виде полиартикулярного поражения, в том числе с вовлечением мелких суставов кистей, а также отсутствие манифестного поражения осевого скелета ассоциировались с развитием контрактур суставов в дальнейшем.

137 (91%) пациентов, включенных в исследование, ранее получали базисные противовоспалительные препараты (БПВП), у 21 (14%) имелся опыт терапии двумя, а в одном случае – тремя БПВП. Наиболее часто назначался метотрексат, реже – сульфасалазин, в единичных случаях – ци-

к্লоспорин А. Медиана сроков назначения БПВП была сопоставима в обеих группах и составляла 4,5 [2; 15,5] и 5 [2; 13] мес. соответственно. Глюкокортикоиды (ГК) в анамнезе назначались 22 (15%) детям, статистически значимо чаще – пациентам с JADI-A«+». Однако длительная (более 3 месяцев) гормональная терапия в анамнезе проводилась лишь у 6 больных: у 4 – с JADI-A«+», у 2 – с JADI-A«–». В остальных случаях либо проводилась пульс-терапия, либо пероральные ГК назначались коротким курсом.

Отсутствие приверженности терапии было зафиксировано по данным опроса и/или медицинской документации у 18 (12%) пациентов. В группе JADI-A«+» статистически значимо чаще наблюдалась низкая степень приверженности родителей выполнению врачебных назначений в виде несоблюдения рекомендаций по терапии, реабилитационным мероприятиям и коррекции образа жизни.

Таблица 2. Клинико-демографическая характеристика пациентов на момент назначения генно-инженерных биологических препаратов в зависимости от наличия суставного повреждения (n=150)

Параметры	JADI-A«+» (n=64)	JADI-A«-» (n=86)	p
Возраст (годы), Ме [25-й; 75-й перцентили]	13,8 [8,2; 16,4]	13,3 [9; 16]	нз
Пол, n (%)			
мужской	24 (37,5)	35 (41)	нз
женский	40 (62,5)	51 (59)	
Возраст на момент дебюта артрита (годы), Ме [25-й; 75-й перцентили]	8,6 [3,2; 12,2]	9,1 [4,9; 13,1]	нз
Длительность заболевания (годы), Ме [25-й; 75-й перцентили]	2,5 [1; 5,5]	2,3 [1; 4,3]	нз
АНФ+ (>1:320), n (%)	31 (48)	20 (23)	0,01
РФ+, n (%)	8 (12,5)	3 (3,5)	0,03
АЦЦП+, n (%)	7 (11)	2 (2)	0,03
HLA-B27+, n/n обследованных (%)	16/46 (35)	18/61 (29)	нз
Энтезиты, n (%)	7 (11)	20 (23)	0,05
Увеит, n (%)	7 (11)	11 (13)	нз
Отягощенная наследственность, n (%)	18 (28)	21 (24)	нз
Полиартрит в дебюте, n (%)	20 (31)	12 (14)	0,01
Суставы, вовлеченные в дебюте ЮИА, n (%)			
тазобедренные	1 (1,5)	3 (3,5)	нз
коленные	32 (50)	33 (38)	нз
голеностопные	7 (11)	16 (17)	нз
мелкие суставы стоп	1 (1,5)	3 (3,5)	нз
плечевые	1 (1,5)	1 (1)	нз
лучезапястные	2 (3)	1 (1)	нз
мелкие суставы кистей	10 (16)	3 (3,5)	0,002
дактилит	7 (11)	8 (9)	нз
полиартрит	3 (5)	3 (3,5)	нз
позвоночник	0 (0)	13 (15)	0,002
Увеит в дебюте, n (%)	0 (0)	2 (2)	нз
Формирование контрактур в дебюте, n (%)	22 (34)	5 (6)	0,001
Терапия ГК в анамнезе, n (%)	14 (22)	8 (9)	0,03
Количество БПВП за весь период заболевания, n (%)			
0	4 (6)	9 (10,5)	нз
1	50 (78)	165 (75,6)	
2	10 (16)	11 (13)	
3	0	1 (1)	
Длительность заболевания на момент назначения БПВП, n (%)			
0–6 мес.	37 (58)	47 (55)	нз
6–12 мес.	8 (12)	16 (19)	
<12 мес.	19 (30)	23 (27)	
Приверженность лечению, n (%)	51 (80)	81 (94)	0,006
Число суставов с ограничением функции, Ме [25-й; 75-й перцентили]	3 [2; 5]	2 [1; 2]	0,001
Число активных суставов, Ме [25-й; 75-й перцентили]	11 [6,5; 18,5]	6 [5; 10]	0,001
Общая оценка активности пациентом (см), Ме [25-й; 75-й перцентили]	7 [5; 7]	6 [4; 7]	0,016
Общая оценка активности врачом (см), Ме [25-й; 75-й перцентили]	8 [7; 8]	7 [6; 7]	0,001
СОЭ>18 мм/ч, Ме [25-й; 75-й перцентили]	23 (36)	18 (21)	0,04
СРБ>5 мг/л, Ме [25-й; 75-й перцентили]	27 (42)	21 (24)	0,02
JADAS71, Ме [25-й; 75-й перцентили]	24 [20; 35,7]	19 [15,3; 25]	0,001
CHAQ, Ме [25-й; 75-й перцентили]	0,3 [0; 0,9]	0 [0; 0,5]	0,006

Примечание: JADI-A – Juvenile Arthritis Damage Index – Articular Damage; нз – различия статистически не значимы; АНФ – антинуклеарный фактор; РФ – ревматоидный фактор; АЦЦП – антитела к циклическому цитруллинированному пептиду; ЮИА – ювенильный идиопатический артрит; ГК – глюкокортикоиды; БПВП – базисные противовоспалительные препараты; СОЭ – скорость оседания эритроцитов; СРБ – С-реактивный белок; JADAS71 – Juvenile Arthritis Disease Activity Score; CHAQ – Childhood Health Assessment Questionnaire

Таблица 3. Клинико-демографическая характеристика пациентов на момент назначения генно-инженерных биологических препаратов в зависимости от наличия внесуставного повреждения (n=150)

Параметры	JADI-E«+» (n=34)	JADI-E«-» (n=116)	p
Возраст (годы), Ме [25-й; 75-й перцентили]	11,4 [6; 15,1]	13,8 [9,4; 16,5]	0,01
Пол, n (%)			
мужской	13 (38)	46 (40)	нз
женский	21 (62)	70 (60)	
Возраст на момент дебюта артрита (годы), Ме [25-й; 75-й перцентили]	6,7 [2,9; 9,5]	9,7 [5,4; 13,7]	0,01
Длительность заболевания (годы), Ме [25-й; 75-й перцентили]	2,7 [1,1; 5,6]	2,4 [1; 4,5]	нз
АНФ+ (>1:320), n (%)	14 (41)	37 (32)	нз
РФ+, n (%)	3 (9)	8 (7)	нз
АЦЦП+, n (%)	2 (6)	7 (6)	нз
HLA-B27+, n/n обследованных (%)	9/25 (36)	25/57 (30,5)	нз
Энтезиты, n (%)	4 (12)	23 (20)	нз
Увеит, n (%)	8 (23,5)	8 (7)	0,01
Отягощенная наследственность, n (%)	9 (26,5)	30 (26)	нз
Полиартрит в дебюте, n (%)	8 (23,5)	24 (21)	нз
Суставы, вовлеченные в дебюте ЮИА, n (%)			
тазобедренные	1 (3)	3 (2,6)	нз
коленные	15 (44)	50 (43)	нз
голеностопные	6 (18)	15 (13)	нз
мелкие суставы стоп	1 (3)	2 (2)	нз
плечевые	1 (3)	1 (1)	нз
лучезапястные	0 (0)	3 (3)	нз
мелкие суставы кистей	1 (3)	7 (6)	нз
дактилит	2 (6)	12 (10)	нз
полиартрит	2 (6)	4 (3,5)	нз
позвоночник	0 (0)	5 (4)	нз
Увеит в дебюте, n (%)	0 (0)	2 (2)	нз
Формирование контрактур в дебюте, n (%)	10 (31)	17 (17)	нз
Терапия ГК в анамнезе, n (%)	7 (20,5)	15 (13)	нз
Количество БПВП за весь период заболевания, n (%)			
0	2 (6)	11 (10)	нз
1	28 (82)	87 (75)	
2	4 (12)	17 (15)	
3	0	1 (1)	
Длительность заболевания на момент назначения БПВП, n (%)			
0–6 мес.	23 (68)	61 (53)	нз
6–12 мес.	4 (12)	20(17)	
<12 мес.	7 (20)	35 (30)	
Приверженность лечению, n (%)	24 (71)	108 (93)	0,001
Длительность ремиссии (мес.), Ме [25-й; 75-й перцентили]	18 [12;24]	48 [24;84]	0,03
Эпизоды ремиссий в анамнезе, n	6	15	нз
Число суставов с ограничением функции, Ме [25-й; 75-й перцентили]	3 [1; 4]	2 [2; 3]	нз
Число активных суставов, Ме [25-й; 75-й перцентили]	8 [6; 18]	8 [6; 13]	нз
Общая оценка активности пациентом (см), Ме [25-й; 75-й перцентили]	7 [6; 7]	6 [4; 7]	0,03
Общая оценка активности врачом (см), Ме [25-й; 75-й перцентили]	7 [7; 8]	7 [6; 8]	0,03
СОЭ>18 мм/ч, n (%)	13 [6; 28]	9,5 [5; 18,5]	нз
СРБ>5 мг/л, n (%)	2,9 [0,4; 15,2]	1,1 [0,2; 6,7]	0,03
JADAS71, Ме [25-й; 75-й перцентили]	21,6 [19; 34]	21 [16; 27]	нз
CHAQ, Ме [25-й; 75-й перцентили]	0,3 [0; 1]	0 [0; 0,5]	нз

Примечание: JADI-E – Juvenile Arthritis Damage Index – Extra-Articular Damage; нз – различия статистически не значимы; АНФ – антинуклеарный фактор; РФ – ревматоидный фактор; АЦЦП – антитела к циклическому цитруллинированному пептиду; ЮИА – ювенильный идиопатический артрит; ГК – глюкокортикоиды; БПВП – базисные противовоспалительные препараты; СОЭ – скорость оседания эритроцитов; СРБ – С-реактивный белок; JADAS71 – Juvenile Arthritis Disease Activity Score; CHAQ – Childhood Health Assessment Questionnaire

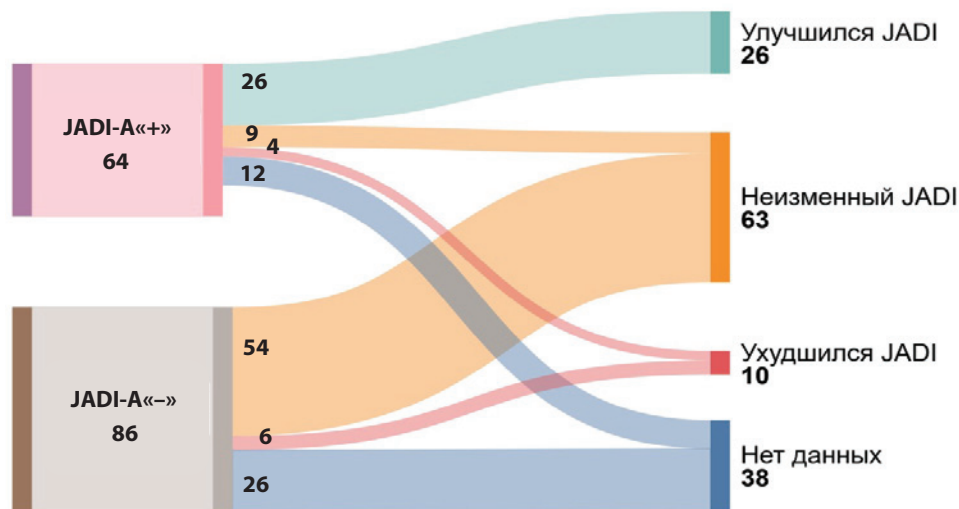


Рис. 2. Динамика индекса JADI (Juvenile Arthritis Damage Index) у пациентов на фоне лечения генно-инженерными биологическими препаратами

Показатели текущей активности ЮИА, такие как число активных суставов, число суставов с ограничением функции, общая оценка активности врачом и пациентом, индекс активности JADAS71 (Juvenile Arthritis Disease Activity Score), оценка функциональной способности по CHAQ статистически значимо коррелировали с наличием суставных повреждений. Лабораторные маркеры воспалительной активности в виде повышения скорости оседания эритроцитов (СОЭ) и уровня С-реактивного белка (СРБ) выше референсных значений отмечались у 36% и 42% детей с JADI-A«+», что было статистически значимо чаще, чем в группе JADI-A«-»: 21% и 24% соответственно.

Аналогично проанализирован внесуставной индекс JADI-E; сравнение двух групп представлено в таблице 3. При этом была установлена статистически значимая ассоциация JADI-E«+» со следующими показателями: наличие увеита; более ранний возраст на момент дебюта ЮИА; меньшая длительность периодов ремиссии; отсутствие приверженности лечению; более высокие значения оценки активности пациентом и врачом; более высокий уровень СРБ.

Всем пациентам были назначены ГИБП или тофацитиниб в соответствии с решением врачебной комиссии, согласно общепринятой клинической практике. Выбор конкретного препарата определялся как клиническими особенностями заболевания, так и организационными возможностями лекарственного обеспечения в регионе по месту проживания пациента. Чаще всего препаратом выбора был ингибитор фактора некроза опухоли α ($n=130$; 87%), включая этанерцепт ($n=68$), адалимумаб ($n=46$), голимумаб ($n=16$). Ингибитор интерлейкина 17 секукиумаб назначен 3 (2%), ингибитор Янус-киназ тофацитиниб – 17 (11%) пациентам. В динамике удалось обследовать 112 пациентов: 48 (43%) – через 6 месяцев, 64 (57%) – через 12 месяцев. С учетом сопоставимой эффективности проводимой терапии анализ в конце наблюдения проводился одновременно у всех пациентов. Динамика индекса JADI на фоне применения ГИБП представлена на рисунке 2. У большинства ($n=63$; 56%) пациентов значения JADI остались неизменными: 54 (48%) из них изначально не имели повреждений; 9 (8%) имели JADI-A«+». У 26 (23%) больных значения JADI-A улучшились за счет полного разрешения контрактур или увеличения амплитуды движений суставов. В 10 (9%) случаях

наблюдалось прогрессирование структурных изменений: у 4 (3,5%) пациентов – в виде накопления повреждений и увеличения значения индекса JADI, у 6 (5%) детей необратимые изменения возникли несмотря на применение таргетной терапии. Статистически значимых различий в отношении влияния выбора конкретного препарата на развитие структурных повреждений на данный момент не выявлено ($p>0,05$). В перспективе планируются дальнейшее наблюдение и анализ факторов, влияющих на формирование, прогрессирование и обратимость повреждений на фоне лечения ГИБП, и сопоставление динамических показателей индекса JADI с существующими критериями эффективности ГИБП и текущей активностью заболевания.

Обсуждение

Планируя наше исследование, мы исходили из имеющегося дефицита информации, малочисленности научных исследований, направленных на изучение клинической значимости индекса повреждения при ЮИА, а также существенных различий в опубликованных работах по принципам формирования выборки, исходным параметрам, применяемым методам лечения и методологии статистического анализа [1, 6, 8–16]. Необходимо отметить, что в литературе не обнаружено соответствующих работ, посвященных анализу применения индекса JADI для оценки тяжести поражения суставов при ЮИА у пациентов в России. Таким образом, настоящая работа представляет собой первый шаг в направлении изучения долгосрочного исхода и прогноза ЮИА в российской популяции, базирующихся на таком объективном критерии, как индекс повреждения.

Следует подчеркнуть, что наше исследование выполнялось в условиях реальной клинической практики, предполагало сплошную выборку, включало только госпитальный контингент пациентов, подавляющее большинство которых (72%) проживают за пределами Московского региона, что закономерно лимитировало возможности обследования пациентов в динамике. Достаточно неожиданным и тревожным в плане дальнейшего прогноза заболевания явился факт обнаружения у половины (50%) «бионаивных» пациентов с небольшой давностью заболевания необратимых

изменений, чаще в виде JADI-A«+» (у 43% детей). В аналогичных зарубежных исследованиях суставные повреждения обычно выявлялись реже: у 193 (27,5%) из 702 детей в многоцентровом арабском исследовании [14], у 37 (36,6%) из 101 пациента в исследовании, проведенном в Таиланде [8], у 134 (26%) из 508 и у 74 (47%) из 158 обследованных пациентов итальянских клиник [1–3].

Согласно данным литературы, часть исследований, изучавших индекс повреждения JADI, были посвящены определенным субтипам ЮИА. В масштабной работе G. Giancane и соавт. [6] распространенность суставного повреждения при олигоартикулярном ЮИА (оЮИА) была сопоставима с нашей группой и составила 16% (38 из 238 пациентов), тогда как при полиартикулярном варианте ЮИА (пЮИА) контрактуры встречались несколько реже ($n=101$; 37%), чем в нашем исследовании ($n=37$; 45%). В исследовании J. de Oliveira Sato и соавт. [16], посвященном поискам предикторов прогрессирования повреждений при олиго- и полиартикулярном вариантах ЮИА, при обследовании 75 пациентов в клинике Сан-Паулу (Бразилия) наблюдалась сходная частота выявления JADI-A«+» – 29 (38,7%).

Обращает на себя внимание разница в локализации поражения при оЮИА в приведенных исследованиях и у наших больных. Так, контрактуры коленных суставов в нашей когорте имели место в 100%, у J. de Oliveira Sato и соавт. [16] – в 62%, у G. Giancane и соавт. [6] – в 10,5% случаев. Напротив, в работах указанных авторов выше, чем в нашем исследовании, была частота вовлечения других групп суставов – височно-нижнечелюстных (45%) и голеностопных (18%) [6], а также деформации суставов плюсны (31%) и проксимальных межфаланговых суставов (10%) [16]. Частое формирование контрактур коленных суставов, а также вероятность прогрессирования с повреждением других групп суставов, в том числе трудно диагностируемой локализации артрита, требуют повышенной настороженности ревматолога при определении диагностической и терапевтической тактики.

Изучению суставных повреждений при энтезит-ассоциированном варианте ЮИА было посвящено индийское исследование, выявившее высокую частоту суставных повреждений (46,5%) [12]. Согласно классификации МКБ-10, используемой нами для кодировки диагноза в соответствии с российскими положениями, регламентирующими оформление медицинской документации, пациенты с энтезит-ассоциированным артритом преимущественно рассматривались в рубрике ювенильного анкилозирующего спондилита (ЮАС), при этом наличие суставного повреждения было установлено только у 5 из них, т. е. у 17% из 30 пациентов в этой категории, и чаще всего было представлено поражением шейного отдела позвоночника ($n=3$; 10%), плечевых ($n=2$; 6,7%) и тазобедренных ($n=2$; 6,7%) суставов, что отличается от данных Y.P. Singh и соавт. [12], наблюдавших структурные изменения тазобедренных суставов у 29 (62%), суставов плюсны – у 20 (42,5%), голеностопных суставов – у 17 (36%), вовлечение шейного отдела позвоночника – у 7 (15%), плечевых суставов – у 5 (11%) пациентов. При этом и наши данные, и результаты исследования индийских коллег свидетельствуют о высоком риске развития деструктивного коксита у пациентов с энтезит-ассоциированными вариантами.

Индекс JADI-A подразумевает учет только серьезных и необратимых поражений тазобедренных суставов: 1 балл – в случае снижения внутренней ротации менее 10°,

2 балла при анкилозе или установленном эндопротезе сустава. По данным литературных источников, частота повреждения тазобедренных суставов в разных исследованиях варьирует от 1 до 61% [1, 6, 8, 9, 11–14]. В исследуемой нами когорте пациентов деструктивный характер поражения тазобедренных суставов наблюдался с невысокой частотой (3%), что, однако не уменьшает необходимости особой настороженности в плане быстрого прогрессирования необратимых изменений у пациентов с кокситом.

Вовлечение коленных суставов оценивается в индексе JADI-A в 1 балл при вальгусной девиации более 15° или сгибательной контрактуре до 25°, а контрактура более 25°, анкилоз или установленный эндопротез оцениваются в 2 балла. Даже такая степень контрактур коленных суставов, учитываемых в индексе повреждения, как необратимые, при должной коррекции медикаментозной терапии и реабилитационных мероприятиях может подвергаться регрессу и даже полностью разрешиться, поскольку в детском возрасте сгибательные контрактуры коленных суставов формируются очень быстро как элемент анталгической позы. В зарубежных исследованиях было показано, что фиксированные нарушения в коленных суставах наблюдаются в 5–30% случаев ЮИА [6, 9, 13, 14, 16]. В работах ряда авторов было показано, что наибольшая частота контрактур коленных суставов наблюдается при серопозитивном ЮИА [6, 8, 13], что не вполне согласуется с нашими данными, выявившими поражение коленных суставов в структуре JADI-A«+» существенно чаще ($n=25$; 39%), преимущественно при полиартикулярном субтипе ЮИА ($n=18$; 72%).

Повреждение локтевых суставов, оцениваемое в JADI-A в 1 балл при сгибательной контрактуре до 30° и в 2 балла при контрактуре более 30°, анкилозе или протезе, носит, как правило, прогрессирующий и малообратимый характер [17]; в таких случаях возникают определенные сложности при диагностике и реабилитации [17, 18]. В зарубежных исследованиях распространенность повреждения локтевых суставов варьировала от 8,5 до 43,8% [1, 6, 8, 9, 11–14]. В статье P.K. Sarma и соавт. [13] вовлечение локтевых суставов при РФ-негативном полиартрите занимает второе место после лучезапястных суставов, и его частота составляет 38%. В нашей работе по вкладу в индекс повреждения поражение локтевых суставов стоит на втором месте после коленных ($n=18$; 28%), практически одинаково часто встречаясь при пЮИА ($n=9$; 50%) и ювенильном ревматоидном артрите (ЮРА) ($n=8$; 44%), причем так же, как и в исследовании индийских коллег [12], в 72% случаев не выявляется РФ или АЦЦП.

Ограничение разгибания в шейном отделе позвоночника менее 50% от нормы, а также диагностированный рентгенологически подвывих атлантоаксиального сустава оцениваются при подсчете индекса JADI-A в 1 балл, а анкилоз или компрессия спинного мозга – в 2 балла. Наши данные о наличии серьезных изменений шейного отдела позвоночника у четверти пациентов ($n=17$; 26%) с одинаковой частотой при ЮРА и пЮИА в основном согласуются с результатами, полученными зарубежными коллегами, регистрировавшими данную локализацию повреждения с частотой от 0 до 27,8% [1, 6, 8, 9, 12–15]. Следует подчеркнуть, что при ЮАС этот компонент оказался основным среди необратимых повреждений и зафиксирован у 3 из 5 пациентов с JADI-A«+».

Поскольку пациенты с положительным значением индекса повреждения исходно до начала применения ГИБП

или ингибиторов Янус-киназ имеют ограниченные резервы для достижения оптимальной эффективности терапии, что было продемонстрировано результатами нашего исследования, важно установить те факторы, которые обуславливают раннее формирование структурных повреждений, и учитывать их при назначении медикаментозной терапии.

В ранее проведенных исследованиях была установлена ассоциативная связь между наличием повреждений по JADI-A и следующими параметрами: женский пол [16]; семейная предрасположенность [10, 14]; более ранний возраст дебюта и продолжительность ЮИА [5, 14, 15]; задержка установления диагноза более чем на 6 месяцев от первых проявлений [8]; энтезит-ассоциированный вариант ЮИА [5, 6, 15]; РФ-позитивный [15] и полиартикулярный субтипы ЮИА [6]; вовлечение коленных суставов [16]; число суставов с ограничением функции; общая оценка активности пациентом/родителем по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) и оценка функционального статуса по CHAQ [1, 13]; рентгенологическая стадия по Штейн-брокеру [1, 8, 13]; отсутствие базисной терапии в анамнезе [16]; терапия системными ГК [8]; длительно персистирующая активность болезни [16].

Согласно нашим данным, выявлены следующие факторы, ассоциированные с JADI-A: позитивность по АНФ, РФ, АЦЦП; отсутствие энтезитов; полиартикулярный дебют с вовлечением мелких суставов кистей; поражение осевого скелета; формирование контрактур в первые 3 месяца заболевания; терапия системными ГК в анамнезе; отсутствие приверженности терапии; показатели текущей активности в виде повышенного уровня СОЭ и СРБ, числа активных суставов, числа суставов с ограничением функции; общая оценка активности врачом; счет активности ЮИА по JADAS71, CHAQ. В отличие от зарубежных коллег, нам не удалось установить взаимосвязи с наследственной отягощенностью, возрастом дебюта и сроками постановки диагноза.

К факторам, ассоциированным с JADI-E«+», согласно данным литературы, отнесены: большая длительность ЮИА, повышение СОЭ, продолжительность утренней скованности, оценка активности по ВАШ [1, 13], системная терапия ГК [15] и внутрисуставные инъекции ГК [16].

Возможно, в связи с неоднородностью элементов JADI-E и небольшой давностью заболевания в исследуемой группе пациентов с ЮИА мы не выявили ассоциаций с перечисленными факторами, однако установлена предиктивная роль для развития необратимых внесуставных изменений следующих факторов: более ранний возраст дебюта; наличие увеита; повышение уровня СРБ; нестабильность базисной терапии ввиду низкой комплаентности; короткие периоды ремиссии.

Результаты масштабного исследования, выполненного в Италии, сфокусированного на оценке индекса повреждения JADI при ЮИА в двух исторических когортах, убедительно свидетельствуют о том, что в «эру терапии ГИБП» кумулятивный счет необратимых последствий заболевания существенно снизился по сравнению с «эрой метотрексата», когда пациентам были доступны только синтетические БПВП и ГК [6].

Тем тревожнее выглядят полученные в нашей работе результаты, показавшие, что, несмотря на благоприятную ситуацию с лекарственным обеспечением в Российской Федерации, особенно для детей, половина пациентов уже имели необратимые повреждения еще до начала лечения ГИБП. Это наводит на мысль о необходимости сфор-

мировать четкое представление об определенном фенотипе ЮИА, склонном к развитию и накоплению повреждений. С другой стороны, обнадеживают полученные нами данные относительно регресса повреждений на фоне таргетной терапии у значительной части пациентов (40,6%), что лишь раз доказывает уникальные способности детского организма к восстановлению структурных нарушений. 10 пациентов, у которых индекс JADI ухудшился, несмотря на проводимую терапию, требуют более скрупулезного изучения предикторов неблагоприятного прогноза. Идентификация пациентов, имеющих высокий риск структурных нарушений, позволит внести корректирующие изменения в практику назначения таргетных препаратов и определить сроки их применения, опережающие развитие необратимых последствий ЮИА.

Заключение

Результаты проведенной оценки индекса повреждения JADI позволяют рассматривать данный инструмент в качестве полезного элемента комплексной оценки эффективности терапии, пригодный как для исходной оценки функционального потенциала пациентов с ЮИА и мониторинга эффективности терапии, так и для определения риска возможной инвалидизации.

Почти у половины «бионаивных» пациентов установлено наличие повреждений, согласно индексам JADI-A и JADI-E, с преимущественным поражением коленных, локтевых суставов, шейного отдела позвоночника и асептическими некрозами костей. JADI-A«+» статистически значимо ассоциировался с высокой лабораторной активностью, более ранним возрастом дебюта ЮИА, низкой приверженностью назначенной терапии, перерывами в приеме БПВП, использованием в лечении системных ГК.

Среди несистемных вариантов полиартикулярный (особенно серопозитивный по РФ) вариант ЮИА характеризуется наиболее агрессивным течением артрита с быстрым развитием необратимых изменений, что требует максимально раннего начала таргетной терапии, более тщательного мониторинга и организационных мер по обеспечению преемственности.

Дальнейший углубленный анализ факторов, ассоциирующихся с ранним развитием повреждений, оцениваемых с помощью индекса JADI, позволит установить предикторы неблагоприятного прогноза и оптимизировать схемы терапии.

Исследование выполнено в рамках фундаментальной научной темы № 1021051302580-4 «Выявление клинических фенотипов и прогнозирование вариантов течения аутоиммунных и аутовоспалительных ревматических заболеваний детского возраста».

Прозрачность исследования

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

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

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

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Viola S, Felici E, Magni-Manzoni S, Pistorio A, Buoncompagni A, Ruperto N, et al. Development and validation of a clinical index for assessment of long-term damage in juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum.* 2005;52(7):2092-2102. doi: 10.1002/art.21119
- Nikishina I, Ruperto N, Kuzmina N, Shelepina T, Illarionova O, Salougina S, et al.; Paediatric Rheumatology International Trials Organisation. The Russian version of the Childhood Health Assessment Questionnaire (CHAQ) and the Child Health Questionnaire (CHQ). *Clin Exp Rheumatol.* 2001;19(4 Suppl 23):S131-S135.
- Bovis F, Consolaro A, Pistorio A, Garrone M, Scala S, Patrone E, et al.; Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO). Cross-cultural adaptation and psychometric evaluation of the Juvenile Arthritis Multidimensional Assessment Report (JAMAR) in 54 languages across 52 countries: Review of the general methodology. *Rheumatol Int.* 2018;38(Suppl 1):5-17. doi: 10.1007/s00296-018-3944-1
- Balay-Dustrude E, Shenoi S. Current validated clinical and patient reported disease outcome measures in juvenile idiopathic arthritis. *Open Access Rheumatol.* 2023;15:189-206. doi: 10.2147/OARRR.S261773
- Ravelli A, Consolaro A, Horneff G, Laxer RM, Lovell DJ, Wulfraat NM, et al. Treating juvenile idiopathic arthritis to target: Recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis.* 2018;77(6):819-828. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-213030
- Giancane G, Muratore V, Marzetti V, Quilis N, Benavente BS, Bagnasco F, et al. Disease activity and damage in juvenile idiopathic arthritis: Methotrexate era versus biologic era. *Arthritis Res Ther.* 2019;21(1):168. doi: 10.1186/s13075-019-1950-7
- Petty RE, Southwood TR, Manners P, Baum J, Glass DN, Goldenberg J, et al.; International League of Associations for Rheumatology. International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: Second revision, Edmonton, 2001. *J Rheumatol.* 2004;31(2):390-392.
- Tangcheewinsirikul S, Sukharomana M, Charuvanij S. Disability and disease-related damage in Thai children and adolescents with juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr Rheumatol.* 2023;21(1):68. doi: 10.1186/s12969-023-00852-5
- Susic GZ, Stojanovic RM, Pejinovic NN, Damjanov NS, Soldatovic II, Jablanovic DB, et al. Analysis of disease activity, functional disability and articular damage in patients with juvenile idiopathic arthritis: A prospective outcome study. *Clin Exp Rheumatol.* 2011;29(2):337-344.
- Al-Mayouf SM, Alrasheedi A, Almsellati I, Hashad S, Khawaja K, Abdwani R, et al. Familial aggregation of juvenile idiopathic arthritis with other autoimmune diseases: Impact on clinical characteristics, disease activity status and disease damage. *Int J Rheum Dis.* 2021;24(8):1080-1085. doi: 10.1111/1756-185X.14167
- Fazaa A, Ben Salem N, Miladi S, Boussaa H, Souabni L, Queniche K, et al. Assessment of articular and extra-articular damage in patients with juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2022;81(Suppl 1):1735.1-1735. doi: 10.1136/annrheumdis-2022-eular.2875
- Singh YP, Aggarwal A. A modified juvenile arthritis damage index to improve articular damage assessment in juvenile idiopathic arthritis – Enthesitis-related arthritis (JIA-ERA). *Clin Rheumatol.* 2012;31(5):767-774. doi: 10.1007/s10067-011-1928-6
- Sarma PK, Misra R, Aggarwal A. Physical disability, articular, and extra-articular damage in patients with juvenile idiopathic arthritis. *Clin Rheumatol.* 2008;27(10):1261-1265. doi: 10.1007/s10067-008-0901-5
- Al-Mayouf SM, Hashad S, Khawaja K, Alrasheedi A, Abdwani R, Abushhaiwia A, et al.; Pediatric Arab Rheumatology Group. Cumulative damage in juvenile idiopathic arthritis: A multicenter study from the Pediatric Rheumatology Arab Group. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2021;73(4):586-592. doi: 10.1002/acr.24436
- Oliveira-Ramos F, Eusébio M, Martins F, Mourão AF, Furta-do C, Campanilho-Marques R, et al. Juvenile idiopathic arthritis in adulthood: Fulfilment of classification criteria for adult rheumatic diseases, long-term outcomes and predictors of inactive disease, functional status and damage. *RMD Open.* 2016;2(2):e000304. doi: 10.1136/rmdopen-2016-000304
- de Oliveira Sato J, Corrente JE, Saad Magalhães C. Progression of articular and extraarticular damage in oligoarticular juvenile idiopathic arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2011;29(5):871-877.
- Шелепина ТА, Кузьмина НН. Опыт консервативной реабилитации пациентов с ювенильным хроническим артритом. *Современная ревматология.* 2016;10(1):26-30. [Shelepina TA, Kuzmina NN. Experience with conservative rehabilitation in patients with juvenile chronic arthritis. *Modern Rheumatology Journal.* 2016;10(1):26-30 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2016-1-26-30
- Кожевников АН, Поздеева НА, Прошенко ЯН, Конев МА, Никитин МС, Прокопович ЕВ, и др. Диагностические критерии поражения локтевого сустава у детей с ювенильным артритом. *Гений ортопедии.* 2019;25(4):460-467. [Kozhevnikov AN, Pozdeeva NA, Proshenko YaN, Konev MA, Nikitin MS, Prokopovich EV, et al. Diagnostic criteria for elbow injury in children with juvenile arthritis. *Genij Ortopedii.* 2019;25(4):460-467 (In Russ.)]. doi: 10.18019/1028-4427-2019-25-4-460-467

Колхидова З.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1935-8585>

Никишина И.П. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1842-0348>

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

Оценка эффективности консервативного лечения больших остеоартритом коленного сустава III стадии с применением функциональных разгружающих ортезов с возможностью варус-вальгусной коррекции

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

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

Контакты: Нестеренко Вадим Андреевич,
swimguy91@mail.ru
Contacts:
Vadim Nesterenko,
swimguy91@mail.ru

Поступила 27.04.2024
Принята 27.04.2024

М.А. Макаров, В.А. Нестеренко, В.Е. Бялик, Е.Г. Зоткин, Е.И. Бялик, С.А. Макаров, А.Е. Каратеев, А.А. Бялик

Цель исследования – оценить эффективность и безопасность применения функционального разгружающего ортеза с возможностью варус-вальгусной коррекции (ФРОВВК) у пациентов с остеоартритом коленного сустава III стадии.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 10 пациентов с остеоартритом коленного сустава III стадии, которые проходили амбулаторное лечение в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой. Все больные в течение 3 месяцев использовали ФРОВВК. Для оценки результатов определяли интенсивность боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) и функцию коленного сустава по опроснику травм коленного сустава и исходам остеоартрита KOOS (Knee injury and Osteoarthritis Outcome Score) до начала использования ортеза, через 1 и 3 месяца. Дополнительно оценка по ВАШ проводилась сразу после фиксации ортеза на коленном суставе.

Результаты. Медиана возраста пациентов составила 63,5 [55,0; 74,0] года, индекса массы тела – 29,9 [27,9; 34,0] кг/м², боли по ВАШ исходно – 40,0 [40,0; 60,0] мм, боли по ВАШ через 1 ч после начала использования ФРОВВК – 25,0 [10,0; 30,0] мм, боли по ВАШ через 1 мес. – 10,0 [0,0; 20,0] мм, боли по ВАШ через 3 мес. – 10,0 [0,0; 20,0] мм. Медиана счета по опроснику KOOS исходно составила 41,5 [38,0; 50,0], через 1 мес. – 61,0 [53,0; 63,0], через 3 мес. – 63,5 [58,0; 64,0]. Ни у кого из больных не отмечались нежелательные явления при ношении ФРОВВК.

Ключевые слова: остеоартрит, ортезирование, лечебная физкультура, хроническая боль
Для цитирования: Макаров МА, Нестеренко ВА, Бялик ВЕ, Зоткин ЕГ, Бялик ЕИ, Макаров СА, Каратеев АЕ, Черникова АА. Оценка эффективности консервативного лечения больных остеоартритом коленного сустава III стадии с применением функциональных разгружающих ортезов с возможностью варус-вальгусной коррекции. *Научно-практическая ревматология*. 2024;62(3):319–324.

EVALUATION OF THE EFFECTIVENESS OF CONSERVATIVE TREATMENT OF PATIENTS WITH STAGE III OSTEOARTHRITIS OF THE KNEE JOINT USING FUNCTIONAL UNLOADING ORTHOSES WITH THE POSSIBILITY OF VARUS-VALGUS CORRECTION

Maxim A. Makarov, Vadim A. Nesterenko, Valerii E. Bialik, Evgeniy G. Zotkin, Evgeny I. Bialik, Sergey A. Makarov, Andrey E. Karateev, Anastasia A. Bialik

The aim of the study – Is to evaluate the effectiveness and safety of the use of a functional unloading orthosis with the possibility of varus–valgus correction (FUOVVC) in patients with stage III osteoarthritis of the knee joint.

Materials and methods. The study involved 10 patients with stage III osteoarthritis of the knee joint who underwent outpatient treatment at the V.A. Nasonova Federal State Medical University of the Russian Academy of Medical Sciences. All patients used the FUOVVC for 3 months. To evaluate the results, pain intensity was determined using a visual analog scale (VAS) and knee joint function according to the knee injury and osteoarthritis KOOS (Knee injury and Osteoarthritis Outcome Score) questionnaire before using the orthosis, after 1 and 3 months. Additionally, the assessment of VAS was carried out immediately after fixation of the orthosis on the knee joint.

Results. The median age of the patients was 63.5 [55.0; 74.0] years, body mass index – 29.9 [27.9; 34.0] kg/m², pain according to VAS baseline – 40.0 [40.0; 60.0] mm, pain according to VAS 1 hour after the start of the use of The median age of the patients was 63.5 [55.0; 74.0] years, body mass index – 29.9 [27.9; 34.0] kg/m², pain according to VAS baseline – 40.0 [40.0; 60.0] mm, pain according to VAS 1 hour after the start of the use of FUOVVC – 25.0 [10.0; 30.0] mm, pain according to VAS after 1 month – 10.0 [0.0; 20.0] mm, VAS after 3 months – 10.0 [0.0; 20.0] mm. The median score according to the KOOS questionnaire was initially 41.5 [38.0; 50.0], after 1 month – 61.0 [53.0; 63.0], after 3 months – 63.5 [58.0; 64.0]. None of the patients had any adverse events when wearing the FUOVVC. – 25.0 [10.0; 30.0] mm, pain according to VAS after 1 month – 10.0 [0.0; 20.0] mm, VAS after 3 months – 10.0 [0.0; 20.0] mm. The median score according to the KOOS questionnaire was initially 41.5 [38.0; 50.0], after 1 month – 61.0 [53.0; 63.0], after 3 months – 63.5 [58.0; 64.0]. None of the patients had any adverse events when wearing the FUOVVC.

Key words: osteoarthritis, orthosis, physical therapy, chronic pain

For citation: Makarov MA, Nesterenko VA, Bialik VE, Zotkin EG, Bialik EI, Makarov SA, Karateev AE, Bialik AA. Evaluation of the effectiveness of conservative treatment of patients with stage III osteoarthritis of the knee joint using functional unloading orthoses with the possibility of varus–valgus correction. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2024;62(3):319–324 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2024-319-324

Остеоартрит (ОА) является одним из наиболее распространенных хронических заболеваний суставов во всем мире [1]. Он может возникнуть в любом синовиальном суставе. Крупные суставы, такие как коленные и тазобедренные, более восприимчивы к возникновению и прогрессированию ОА из-за приходящейся на них повышенной нагрузки; при этом коленный сустав (КС) подвержен еще и различным деформациям. Так, распространенность ОА КС у людей в возрасте до 40 лет составляет 4–14%, в то время как после 40 лет этот показатель достигает 19–43% [2]. Прогрессирование ОА сопровождается выраженной болью, снижением способности выполнять необходимые действия в повседневной жизни, например ходьба, спуск и подъем по лестнице. Безусловно, эти нарушения приводят к снижению качества жизни больного [3]. ОА затрагивает все отделы КС, однако, как показывает клиническая практика, боли в основном локализуются с медиальной или латеральной стороны. Это обусловлено формированием вальгусной или варусной деформации КС, что приводит к перегрузке и более выраженным деструктивными изменениям с одной стороны сустава [4]. Далеко не всегда деформацию сустава можно выявить при осмотре больного. Рентгенологическая диагностика имеет первостепенное значение в оценке не только стадии ОА, но и при определении преобладающей области поражения и, соответственно, вальгусной или варусной деформации КС. При этом снимки в обязательном порядке должны быть выполнены в положении стоя [5]. Консервативное лечение имеет первоочередное значение. Комбинация различных методов помощи позволяет пациентам продлить безболевого периода и повысить качество жизни. Современная фармакологическая помощь включает назначение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), симптоматических препаратов замедленного действия (SYSADOA, symptomatic slow acting drugs for osteoarthritis), внутрисуставное введение препаратов гиалуроновой кислоты, глюкокортикоидов. В свою очередь нефармакологический подход использует физиотерапию, лечебную физическую культуру (ЛФК) и ортезирование [6]. Последнее имеет не меньшее значение, чем все вышеперечисленные методы фармакологической помощи. Мягкие динамические ортезы снимают напряжение с КС, воздействуют на проприоцепцию, стабилизируют и разгружают сустав [7, 8]. Однако такая конструкция не обеспечивает коррекцию деформации КС и может быть эффективна на начальных стадиях ОА. В этой связи целесообразным представляется использование функциональных ортезов, которые обеспечивают угловую коррекцию. Их задачей является разгрузка пораженного отдела КС с перераспределением нагрузки между медиальным и латеральным компартментами [9]. Роль подобных конструкций очень важна в комплексной терапии ОА КС. Однако их использование ограничено в широком кругу врачей из-за недостаточной информационной базы. Мы провели собственное исследование по изучению эффективности и безопасности использования функциональных разгружающих ортезов с возможностью варус-вальгусной коррекции (ФРОВВК) у пациентов с ОА КС.

Материалы и методы

В исследование включены 10 пациентов с ОА КС, имевших III стадию заболевания и варусную деформацию КС. Все больные получили в пользование ФРОВВК ORLETT

RKN-367 или ORLETT OA-303 (Rehard Technologies GmbH, Германия). При этом первый ортез применялся у пациентов с поражением одного, чаще всего медиального, компартмента, а второй – при дегенеративных изменениях в обоих отделах КС. Проводилось обучение всех обследуемых по использованию и фиксации ортеза. Динамика боли оценивалась по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) от 0 до 100 мм (где 0 – отсутствие боли, 100 – максимально выраженная боль) исходно, через 1 час после начала использования ортеза и далее через 1 и 3 месяца. Функциональные показатели КС определялись с помощью опросника травм КС и исходов ОА (KOOS, Knee injury and Osteoarthritis Outcome Score) исходно, через 1 и 3 месяца.

Критериями включения были:

- диагноз ОА КС III стадии по Kellgren – Lawrence, установленный по данным клинического и рентгенологического обследований;
- варусная деформация КС;
- возраст от 45 до 85 лет;
- боль более 40 мм по ВАШ;
- возможность непрерывного наблюдения и лечения пациентов в течение 3 месяцев;
- добровольное информированное согласие пациента на участие в исследовании, собственноручно подписанная форма информированного согласия.

Критерии исключения:

- наличие гиперчувствительности, аллергические реакции на материалы изделия;
- участие пациента в других исследованиях в течение последних 30 дней;
- наличие у пациента психических заболеваний, алкоголизма, наркомании;
- наличие трофических изменений нижних конечностей – заболеваний кожи, хронической венозной и/или артериальной недостаточности сосудов нижних конечностей;
- наличие тромбоза вен нижних конечностей;
- наличие нарушений чувствительности, неврологического дефицита;
- наличие перелома или металлоостеосинтеза костей нижних конечностей в сроки менее 5 лет;
- системный остеопороз;
- наличие новообразований в костях голени или бедра;
- эндопротезирование тазобедренных, коленных суставов или суставов стоп;
- оперативные вмешательства на КС в предыдущие 6 месяцев;
- заболевания в области тазобедренного (коксартроз), голеностопного суставов (крузартроз, нестабильность и т. п.), стопы (артроз 1-го плюснефалангового сустава, подтаранного сустава, суставов стопы);
- морбидное ожирение (индекс массы тела (ИМТ) более 35 кг/м²).

Использованные в работе ФРОВВК представляли собой рамную конструкцию из двух подвижных частей для бедра и голени, которые соединены шарнирами с точкой вращения по линии суставной щели коленного сустава и фиксированы к конечности ремнями. При помощи шестигранного ключа можно регулировать варусное или вальгусное положение тибиальной части до 30° по каждому направлению. Наличие стопоров в шарнире позволяет выставлять угловое ограничение: разгибание – 0°, 10°, 20°, 30°, 40°; сгибание – 0°, 10°, 20°, 30°, 45°, 60°, 75°, 90°; иммобилизация – 0°, 10°, 20°, 30°.

Данные о результатах лечения были получены с помощью осмотра пациентов и заполнения опросников в клинике ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой. Всем пациентам проводилась коррекция варусного угла на протяжении 3–4 недель в зависимости от исходно выставленного угла. Каждую неделю больные посещали исследователей, и им проводилось увеличение угла вальгуса на 25–30%, что соответствует 7–9° вальгуса. Все больные были ин- структурированы, как фиксировать ортез на КС, и его по- ложение контролировалось каждую неделю по мере наблюдения. Прием SYSADOA и НПВП не отменялся, проводилась оценка необходимости приема НПВП на всем периоде наблюдения на фоне использования ортеза. Статистический анализ выполнен на персональ- ном компьютере с использованием приложения MS Excel (Microsoft Corp., США) и пакета статистического анализа данных Statistica 10 for Windows (StatSoft Inc., США).

Результаты

Медиана возраста пациентов составила 63,5 [55; 74] года, ИМТ – 28,9 [27,9; 34,0] кг/м², боли по ВАШ исходно – 40,0 [40,0; 60,0] мм (табл. 1). Через час после начала исполь- зования ортеза боль у всех пациентов уменьшалась в среднем на 37,5%, через месяц – на 75% от исходного уровня ($p < 0,005$), и достигнутое улучшение сохранялось до конца третьего месяца (рис. 1). Изменение функциональных показателей не было столь выраженным, однако отмечалась положительная дина- мика по KOOS. Так, через 1 месяц функция КС по опроснику KOOS улучшилась на 20% (рис. 2); аналогичные данные были получены и к концу периода наблюдения. На фоне исполь- зования ФРОВВК пациенты отмечали повышение уверен- ности при ходьбе и более высокий уровень стабильности КС. Нами также проведена оценка потребности в НПВП. На мо- мент первичного осмотра 100% пациентов принимали НПВП для облегчения боли, через месяц после начала использова- ния ортеза только 20% пациентов продолжали периодически принимать НПВП (рис. 3); аналогичные результаты были получены после 3-го месяца наблюдения. Следует отметить, что ни у одного из пациентов не отмечалось возникновения нежелательных явлений (НЯ), связанных с использованием ФРОВВК.

Таблица 1. Динамика интенсивности боли по визуальной аналоговой шкале и счета по KOOS на фоне использова- ния функциональных разгружающих варус-вальгусных ортезов ($n=10$)

Значение	Медиана	Первый квартиль	Третий квартиль	p
Боль по ВАШ исходно, мм	40,0	40,0	60,0	–
Боль по ВАШ после фиксации, мм	25,0	10,0	30,0	<0,005
Боль по ВАШ через 1 мес., мм	10,0	0,0	20,0	<0,005
Боль по ВАШ через 3 мес., мм	10,0	0,0	20,0	<0,005
KOOS исходно	41,5	38,0	50,0	–
KOOS через 1 мес.	61,0	53,0	63,0	<0,005
KOOS через 3 мес.	63,5	58,0	64,0	<0,005

Примечание: ВАШ – визуальная аналоговая шкала; KOOS – Knee injury and Osteoarthritis Outcome Score

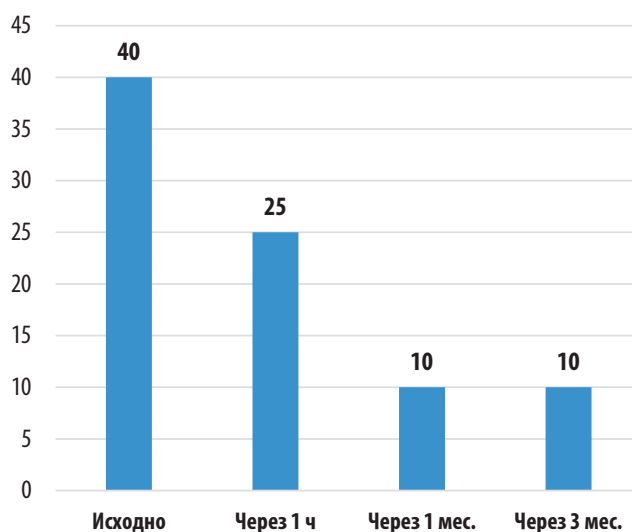


Рис. 1. Динамика медианы боли по визуальной аналоговой шкале, мм

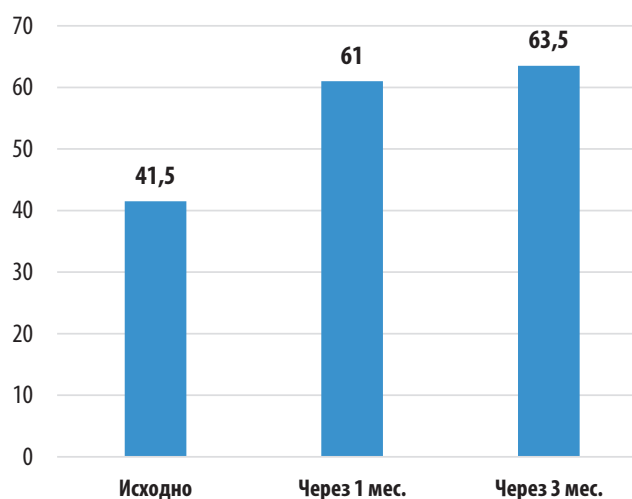


Рис. 2. Динамика счета по Knee injury and Osteoarthritis Outcome Score

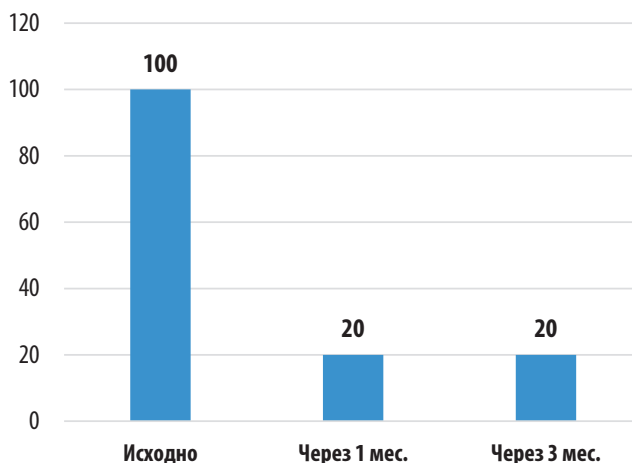


Рис. 3. Потребность в приеме нестероидных противовоспалительных препаратов

Обсуждение

Полученные нами результаты демонстрируют достаточно эффективное снижение боли у пациентов с ОА и варусной деформацией КС на 75% от исходного уровня уже к концу первого месяца использования ФРОВВК. В то же время добиться существенного уменьшения функциональной недостаточности при использовании разгружающего ортеза достаточно сложно. Это объясняется стадией ОА КС и наличием изначально более низкого уровня физической нагрузки, чем у пациентов молодого возраста. Однако все больные ощущали хорошую подвижность и стабильность в КС при фиксации ортезом, что позволяло им преодолевать необходимые расстояния с низким уровнем боли или вообще без нее. Положительные результаты использования функциональных разгрузочных ортезов были продемонстрированы в работе К. Varati и соавт. [10]. Они провели клиническую оценку 14 больных ОА с преимущественным поражением медиального отдела КС. 7 из них носили коленные ортезы с вибрационной разгрузкой, 7 — обычные разгружающие коленные ортезы. После 6 недель наблюдения при использовании вибрационного и обычного ортезов отмечалось существенное уменьшение боли ($p < 0,005$), улучшение функции КС и повышение качества жизни по сравнению с исходной оценкой. Уровень активности латеральной широкой мышцы бедра статистически значимо увеличился ($p = 0,043$). Ортезы с вибрационной разгрузкой показали несколько лучший результат по сравнению с обычными. Тем не менее, работа продемонстрировала высокий потенциал использования разгружающих ортезов обоих типов при варусной деформации КС у больных ОА. S.J. Pfeiffer и соавт. [11] оценили выраженность деформации хряща бедренной кости у людей начальными признаками ОА, варусной деформацией и поражением медиального отдела КС. В исследовании приняли участие 24 пациента. Все занимались ходьбой по беговой дорожке на 5000 шагов в соответствии с двумя протоколами. Первый включал стереотипную повседневную нагрузку, второй предполагал использование разгружающего (варус-вальгусного) ортеза. После каждого теста всем обследуемым измерили степень деформации хряща медиального мыщелка бедренной кости по данным ультразвукового обследования. При использовании ортеза степень деформации медиального хряща составляла $-2,94\%$, а без него она достигала $-6,34\%$ ($p = 0,028$), что демонстрирует положительные свойства разгружающих (варус-вальгусных) ортезов. В сравнении с нашим исследованием А. Grand и соавт. [12] получили несколько иные результаты по анальгетическому эффекту. У 22 больных ОА с преимущественным поражением медиального отдела КС при двухнедельном использовании ФРОВВК боль уменьшилась всего на 16% от исходного уровня, тогда как у наших пациентов к четвертой неделе боль уменьшилась на 75%. J. Копорка и соавт. [13] оценивали влияние разгружающего (варус-вальгусного) ортеза у 21 пациента, перенесшего артроскопическую микроперфорацию бедренной кости в зоне дефекта хряща. Через 24 месяца по результатам магнитно-резонансной томографии толщина хряща в области микроперфорации была выше у больных, использовавших разгрузочные ортезы с угловой коррекцией, что составляло $0,4 \pm 0,4$ мм в сравнении с контрольной группой ($0,1 \pm 0,3$ мм; $p = 0,029$). Также отмечена положительная корреляция между более длительным ношением ортеза

и улучшением показателей KOOS через 6 месяцев ($r = 0,82$; $p = 0,013$). Многие работы демонстрируют положительный эффект от использования ФРОВВК в отношении снижения интенсивности боли и улучшения функции КС [14–17]. Однако количество пациентов сравнительно невелико. Учитывая большой интерес к данной проблеме, требуются дополнительные исследования с участием большего числа больных ОА с варусной деформацией КС для уточнения эффективности использования ФРОВВК.

Клинический пример

Пациентка Н., 74 года, экскурсовод, длительное время наблюдалась в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой с жалобами на боли в коленных суставах, преимущественно слева. Последние 5 лет пациентка получала консервативную терапию (НПВП, SYSADOA), проводились внутрисуставные инъекции препаратов гиалуроновой кислоты с высокой молекулярной массой, ЛФК, физиотерапия, мягкое ортезирование с временным положительным эффектом. За весь период наблюдения за пациенткой интенсивность боли сохранялась на уровне 40 мм по ВАШ с периодическими повышениями до 60 мм. Больной предлагалось выполнить тотальное эндопротезирование КС, но по личным причинам она отказывалась от операции. На очередном визите проведен осмотр коленных суставов. Визуально кожные покровы не изменены, без воспалительных нарушений. Движения в КС ограничены из-за боли и сформировавшейся сгибательно-разгибательной контрактуры. Пальпаторно отмечалась боль в медиальном отделе правого (30 мм по ВАШ) и левого (50 мм по ВАШ) коленных суставов, стабильность суставов сохранена, надколенник ригидный, болезненный справа и слева. В покое боль в КС отмечалась на уровне 10 и 20 мм по ВАШ справа и слева соответственно. При ходьбе по ровной поверхности, подъеме и спуске по лестнице уровень боли в левом КС составлял 30 мм, в правом КС — 50 мм по ВАШ. На рентгенограмме признаки двустороннего гонартроза III стадии, варусная деформация КС (рис. 4). На фоне проводимой консервативной терапии пациентке было предложено использование ФРОВВК. После подписания

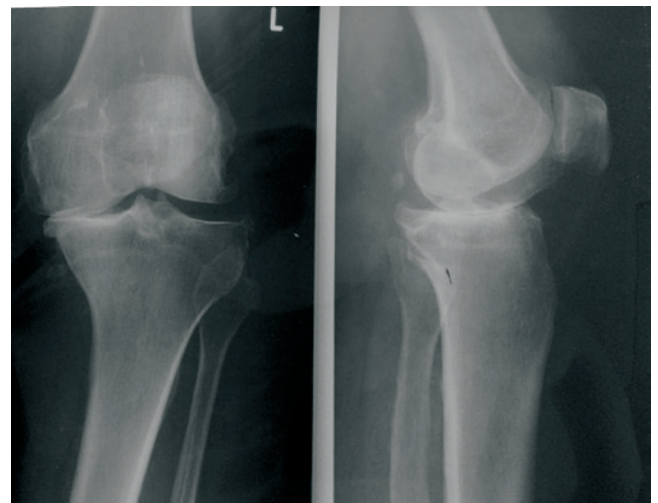


Рис. 4. Рентгенограмма левого коленного сустава пациентки, включенной в проспективное исследование



Рис. 5. Фиксация ортеза ORLETT RKN-367 (Rehard Technologies GmbH, Германия) на левом коленном суставе

информированного согласия и заполнения анкет проведена фиксация ФРОВВК (рис. 5) на левом КС. Установлено вальгусное отклонение ортеза на 50% (15°) от нулевого положения, учитывая субъективные ощущения.

В течение часа после фиксации ортеза на КС пациентка отметила уменьшение боли при ходьбе, спуске и подъеме по лестнице с 50 мм до 10 мм по ВАШ. Через неделю, на очередном визите, проведено увеличение вальгусного

угла еще на 50%. Дискомфорта, более при увеличении угла не отмечалось, интенсивность боли сохранялась на уровне 10 мм по ВАШ в покое и при движениях. Динамическое наблюдение в течение 3 мес. показало сохранение низкого уровня боли при использовании ФРОВВК. Учитывая низкий уровень нагрузок на бытовом уровне, функциональные показатели имели незначительную динамику по шкале KOOS. В течение всего периода наблюдения не отмечалось появления дискомфорта или возникновения НЯ.

Выводы

ФРОВВК ORLETT RKN-367 или ORLETT OA-303 (Rehard Technologies GmbH, Германия) у пациентов с ОА КС III стадии позволяет существенно снизить интенсивность боли уже в первые часы его использования и сохранять стабильно низкий уровень боли на всем протяжении ношения ортеза. На фоне снижения боли пациенты имеют возможность существенно сократить прием или отменить НПВП. Отсутствие НЯ обеспечивает безопасность и уверенный выбор таких конструкций. Подобные ортезы могут быть с успехом использованы в комплексном лечении больных с ОА и варусной деформацией КС. Мы продолжаем набор пациентов для предоставления более информативных результатов.

Прозрачность исследования

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

Декларация о финансовых и иных взаимоотношениях

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

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Minnig MCC, Golightly YM, Nelson AE. Epidemiology of osteoarthritis: Literature update 2022–2023. *Curr Opin Rheum.* 2024;36(2):108–112. doi: 10.1097/BOR.0000000000000985
- Fazli F, Farsi A, Ebrahimi Takamjani I, Mansour Sohani S, Yousefi N, Azadinia F. Effect of knee orthosis and kinesio taping on clinical and neuromuscular outcomes in patients with knee osteoarthritis: A randomized clinical trial. *Arch Bone Jt Surg.* 2023;11(10):625–634. doi: 10.22038/ABJS.2023.72208.3362
- El Zahraa Wehbi F, Huo W, Amirat Y, Rafei ME, Khalil M, Mohammed S. Active impedance control of a knee-joint orthosis during swing phase. *IEEE Int Conf Rehabil Robot.* 2017;2017:435–440. doi: 10.1109/ICORR.2017.8009286
- Zhang B, Qian H, Wu H, Yang X. Unicompartmental knee arthroplasty versus high tibial osteotomy for medial knee osteoarthritis: A systematic review and meta-analysis. *J Orthop Surg (Hong Kong).* 2023;31(1):10225536231162829. doi: 10.1177/10225536231162829
- Sukerkar PA, Doyle Z. Imaging of osteoarthritis of the knee. *Radiol Clin North Am.* 2022;60(4):605–616. doi: 10.1016/j.rcl.2022.03.004
- Brophy RH, Fillingham YA. AAOS clinical practice guideline summary: Management of osteoarthritis of the knee (Nonarthroplasty), third edition. *J Am Acad Orthop Surg.* 2022;30(9):721–729. doi: 10.5435/JAAOS-D-21-01233
- Fesharaki SA, Farahmand F, Saeedi H, Raeissadat SA, Abdollahy E, Ahmadi A, et al. The effects of knee orthosis with two degrees of freedom joint design on gait and sit-to-stand task in patients with medial knee osteoarthritis. *Sultan Qaboos Univ Med J.* 2020;20(4):e324–e331. doi: 10.18295/squmj.2020.20.04.008
- Cudejko T, van der Esch M, van den Noort JC, Rijnhart JJM, van der Leeden M, Roorda LD, et al. Decreased pain and improved dynamic knee instability mediate the beneficial effect of wearing a soft knee brace on activity limitations in patients with knee osteoarthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2019;71(8):1036–1043. doi: 10.1002/acr.23722
- Hall M, Starkey S, Hinman RS, Diamond LE, Lenton GK, Knox G, et al. Effect of a valgus brace on medial tibiofemoral joint contact force in knee osteoarthritis with varus malalignment: A within-participant cross-over randomised study with an uncontrolled observational longitudinal follow-up. *PLoS One.* 2022;17(6):e0257171. doi: 10.1371/journal.pone.0257171
- Barati K, Kamyab M, Ebrahimi Takamjani I, Parnianpour M, Hosseini N, Bidari S. Evaluating the effect of equipping an unloading knee orthosis with local muscle vibrators on clinical parameters, muscular activation level, and medial contact force in patients with medial knee osteoarthritis: A randomized trial. *Prosthet Orthot Int.* 2024;48(1):46–54. doi: 10.1097/PXR.0000000000000243
- Pfeiffer SJ, Valentine JA, Goodwin JS, Nissman DB, Blackburn T, Pietrosimone B. Effects of a knee valgus unloader brace on medial femoral articular cartilage deformation following walking in varus-aligned individuals. *Knee.* 2019;26(5):1067–1072. doi: 10.1016/j.knee.2019.06.014
- Brand A, Klöpfer-Krämer I, Morgenstern M, Kröger I, Michel B, Thannheimer A, et al. Effects of knee orthosis adjustment on biomechanical performance and clinical outcome in patients

- with medial knee osteoarthritis. *Prosthet Orthot Int.* 2017;41(6): 587-594. doi: 10.1177/0309364617691623
13. Konopka J, Finlay A, Eckstein F, Dragoo J. Effects of unloader bracing on clinical outcomes and articular cartilage regeneration following microfracture of isolated chondral defects: A randomized trial. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2021;29(9):2889-2898. doi: 10.1007/s00167-020-06228-6
 14. Robert-Lachaine X, Dessery Y, Belzile É, Turmel S, Corbeil P. Three-month efficacy of three knee braces in the treatment of medial knee osteoarthritis in a randomized crossover trial. *J Orthop Res.* 2020;38(10):2262-2271. doi: 10.1002/jor.24634
 15. Hart H, Crossley K, Ackland D, Cowan S, Collins N. Effects of an unloader knee brace on knee-related symptoms and function in people with post-traumatic knee osteoarthritis after anterior cruciate ligament reconstruction. *Knee.* 2016;23(1):85-90. doi: 10.1016/j.knee.2015.05.006
 16. Petersen W, Ellermann A, Henning J, Nehrer S, Rembitzki IV, Fritz J, et al. Non-operative treatment of unicompartmental osteoarthritis of the knee: A prospective randomized trial with two different braces-ankle-foot orthosis versus knee unloader brace. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2019;139(2):155-166. doi: 10.1007/s00402-018-3040-8
 17. Beaudreuil J, Bendaya S, Faucher M, Coudeyre E, Ribinik P, Revel M, et al. Clinical practice guidelines for rest orthosis, knee sleeves, and unloading knee braces in knee osteoarthritis. *Joint Bone Spine.* 2009;76(6):629-636. doi: 10.1016/j.jbspin.2009.02.002

Макаров М.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5626-7404>

Нестеренко В.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7179-8174>

Бялик В.Е. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3745-0924>

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

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

Макаров С.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8563-0631>

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

Бялик А.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5256-7346>

Беременность и ее исход при антифосфолипидном синдроме после острого нарушения мозгового кровообращения (клиническое наблюдение)

Т.М. Решетняк, Ф.А. Чельдиева, Н.М. Кошелева, А.А. Шумилова,
Л.М. Бланк, Н.В. Середавкина

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

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

Контакты:

Решетняк Татьяна
Магомедалиевна,
t_reshetnyak@yahoo.com
Contacts:
Tatiana Reshetnyak,
t_reshetnyak@yahoo.com

Поступила 13.10.2023

Принята 16.04.2024

Акушерская патология (потери беременности на разных сроках гестации, преждевременные роды морфологически нормального плода из-за пре-/эклампсии или плацентарной недостаточности) наряду с тромботическими осложнениями является основным клиническим проявлением антифосфолипидного синдрома (АФС). Большинство исследований беременности при АФС сосредоточены на женщинах с рецидивирующими потерями плода; данные об исходах беременности у пациенток с другими клиническими фенотипами АФС, например с тромботическим АФС, ограничены. Представляем клиническое наблюдение большой достоверным тромботическим АФС (с рецидивирующими ишемическими нарушениями мозгового кровообращения) и высокопозитивными уровнями антифосфолипидных антител с благоприятным исходом беременности. **Ключевые слова:** антифосфолипидный синдром, антифосфолипидные антитела, нарушение мозгового кровообращения, беременность

Для цитирования: Решетняк ТМ, Чельдиева ФА, Кошелева НМ, Шумилова АА, Бланк ЛМ, Середавкина НВ. Беременность и ее исход при антифосфолипидном синдроме после острого нарушения мозгового кровообращения (клиническое наблюдение). *Научно-практическая ревматология*. 2024;62(3):325–330.

PREGNANCY AND ITS OUTCOME IN ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME AFTER ACUTE CEREBRAL CIRCULATORY FAILURE (CLINICAL CASE STUDY)

Tatiana M. Reshetnyak, Fariza A. Cheldieva, Nadezhda M. Kosheleva, Anastasiia A. Shumilova,
Leonid M. Blank, Nataliya V. Seredavkina

Obstetric pathology (pregnancy loss at different gestational ages; premature delivery of morphologically normal foetus due to pre-/eclampsia or placental insufficiency), along with thrombotic complications are the main clinical manifestations of antiphospholipid syndrome (APS). Among arterial thromboses in APS, cerebral vascular thromboses in the form of strokes or transient ischaemic attacks. Patients with APS have a well known increased risk of thrombosis associated with pregnancy or conditions accompanied by hyperestrogenemia. More than half of thrombotic complications in women with APS occur during gestation or hyperestrogenemia. Most studies of pregnancy in APS have focused on women with recurrent fetal loss, and data on pregnancy outcomes in patients with other clinical phenotypes of APS, such as thrombotic APS, are limited. We present a case report of a patient with reliable thrombotic APS (with recurrent ischaemic cerebral circulatory disorders) and highly positive levels of antiphospholipid antibodies with a favourable pregnancy outcome.

Key words: antiphospholipid syndrome, antiphospholipid antibodies, cerebrovascular accident, pregnancy
For citation: Reshetnyak TM, Cheldieva FA, Kosheleva NM, Shumilova AA, Blank LM, Seredavkina NV. Pregnancy and its outcome in antiphospholipid syndrome after acute cerebral circulatory failure (clinical case study). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2024;62(3):325–330 (In Russ.).
doi: 10.47360/1995-4484-2024-325-330

Антифосфолипидный синдром (АФС) является одной из наиболее распространенных приобретенных причин гиперкоагуляции. В число основных его проявлений входят тромботические осложнения (артериальные, венозные или микрососудистые) и патология беременности (выкидыши, внутриутробная гибель плода и преждевременные роды из-за пре-/эклампсии (ПЭ) или плацентарной недостаточности). Серологические классификационные критерии АФС представлены тремя различными антифосфолипидными антителами (аФЛ): волчаночным антикоагулянтом (ВА), антителами к кардиолипину (аКЛ) и антителами к β_2 -гликопротеину 1 (анти- β_2 -ГП1) [1, 2].

В классификационных критериях АФС перечислены три вида ассоциированных с ним осложнений беременности. Первый – рецидивирующие выкидыши на ранних сроках – является неспецифическим. В общей акушерской популяции 10–15% беременностей заканчивается ранними потерями, при этом 1–2% женщин имеют повторные выкидыши на ранних сроках беременности. У большинства женщин с повторными ранними выкидышами причины потери беременности остаются неизвестными. В 25–60% случаев повторных ранних выкидышей один из партнеров имеет аномальный кариотип [3]. У большинства женщин с ранними выкидышами может наступить успешная беременность без какого-либо

специфического лечения [4]. Поздние потери (гибель плода) в общей акушерской популяции встречаются в 1–2% случаев [5]. Частота ранних выкидышей (<10 недель гестации) или поздней гибели плода при нелеченом акушерском АФС не известна. В исследованиях, посвященных лечению акушерского АФС, частота рождения живых детей составляет 70–80%, однако в это число в основном включались женщины с рецидивирующими ранними выкидышами, не соответствующие современным критериям АФС [6, 7]. Тяжелая ПЭ может возникать как идиопатическая патология, а при системной красной волчанке (СКВ) она может быть связана с активностью заболевания и поражением почек [8, 9].

Среди артериальных тромбозов при АФС преобладает поражение артерий головного мозга в виде инсультов или транзиторных ишемических атак (ТИА) [10]. У пациенток с АФС отмечается повышенный риск тромбоза, связанный с беременностью или состояниями, сопровождающимися гиперэстрогемией. Более половины тромботических осложнений при АФС происходят на фоне гестации или гиперэстрогемии [11, 12]. Большинство исследований беременности при АФС сосредоточены на женщинах с рецидивирующими потерями плода; данные об исходах беременности у пациенток с другими клиническими фенотипами АФС, например с тромботическим АФС, ограничены.

Представляем клиническое наблюдение больной достоверным тромботическим АФС и высокопозитивными уровнями аФЛ с благоприятным исходом беременности.

Пациентка Х., 32 года, наблюдается в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой с 2020 г.; на тот момент – нулевой паритет.

Из анамнеза известно, что с 2018 г. появилось изменение кожного рисунка тела по типу сетчатого ливеда. В ноябре того же года отметила резкое снижение слуха и «заложенность в ушах». За медицинской помощью не обращалась, в течение суток симптоматика самостоятельно регрессировала. В плановом порядке выполнила магнитно-резонансную томографию (МРТ) головного мозга (15.11.2018): очаговые и другие изменения не выявлялись. В декабре 2018 г. проведена МРТ головного мозга с внутривенным контрастным усилением: обнаружены ишемические изменения в веществе теменно-височно-затылочной зоны и островковой доли правой гемисферы, расцененные как острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) в поздней подострой стадии (рис. 1).

В марте 2019 г. при повторной МРТ головного мозга выявлены признаки кистозно-глиозных изменений в бассейне правой средней мозговой артерии (СМА) как последствия ОНМК по ишемическому типу (рис. 2). Антикоагулянтная терапия не назначалась. В дальнейшем состояние оставалось стабильным.

В январе 2020 г. появилась выраженная слабость в правых верхней и нижней конечностях, нарушение речи по типу дизартрии. Бригадой скорой медицинской помощи была госпитализирована в неврологическое отделение городской больницы, где симптоматика регрессировала в течение нескольких часов. По данным МРТ было выявлено ОНМК по ишемическому типу в бассейне левой СМА. При проведении МРТ головного мозга с внутривенным контрастированием (14.01.2020) наблюдалась картина ОНМК в левой лобной доле в бассейне левой СМА, последствия ОНМК в правой СМА (теменно-затылочная область; рис. 3).

Пациентка была консультирована гематологом, заподозрен АФС, рекомендованы дообследование и консультация ревматолога. Антикоагулянтная терапия не назначалась.

В январе 2020 г. впервые консультирована в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой. На момент консультации были предоставлены результаты дообследования, по данным которого выявлен аФЛ: умеренно положительный уровень ВА; высокопозитивный уровень IgG аКЛ – 113,3 GPL; низкопозитивный уровень IgG анти-β₂-ГП1 – 28,6 Ед/мл; негативный уровень IgM аКЛ – 6,6 MPL и IgM анти-β₂-ГП1 – 1,6 Ед/мл. Кроме того, определялись высокие значения D-димера (1489,0 мкг/л) и антинуклеарного фактора (АНФ) – 1/1280;

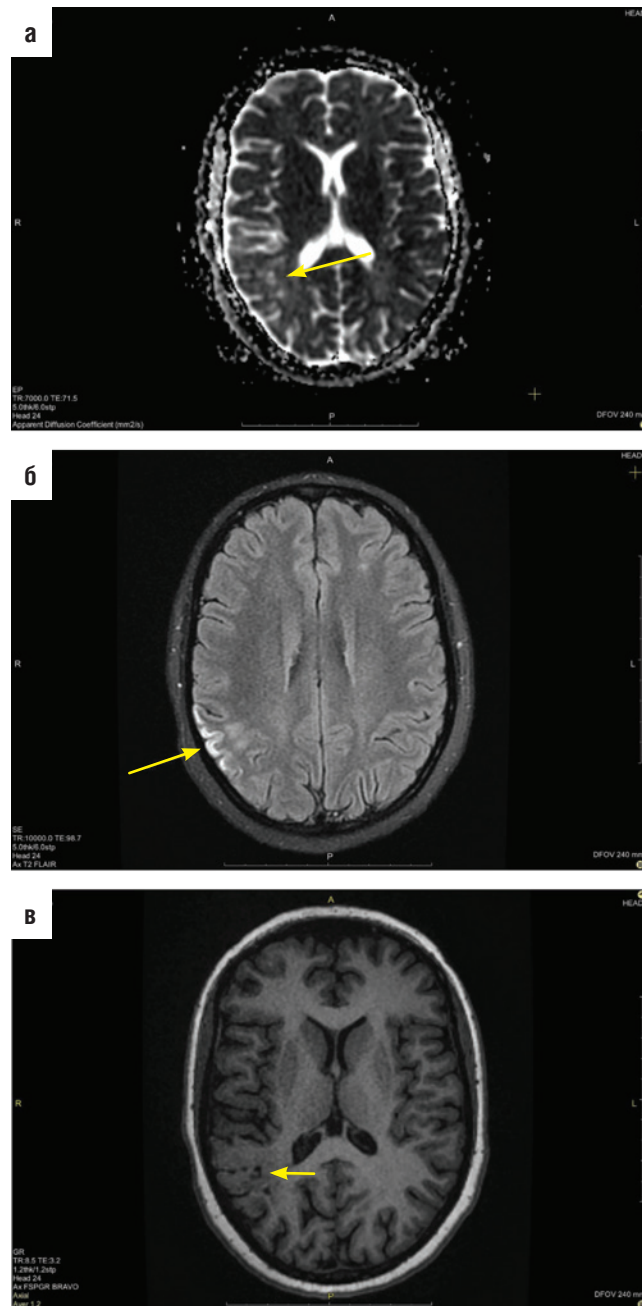


Рис. 1. Ишемические изменения в веществе теменно-височно-затылочной зоны и островковой доли правой гемисферы у пациентки Х. в декабре 2018 г. Магнитно-резонансная томография головного мозга в режимах Apparent Diffusion Coefficient (а), T2 FLAIR (б) и FSPRG BRAVO (в)

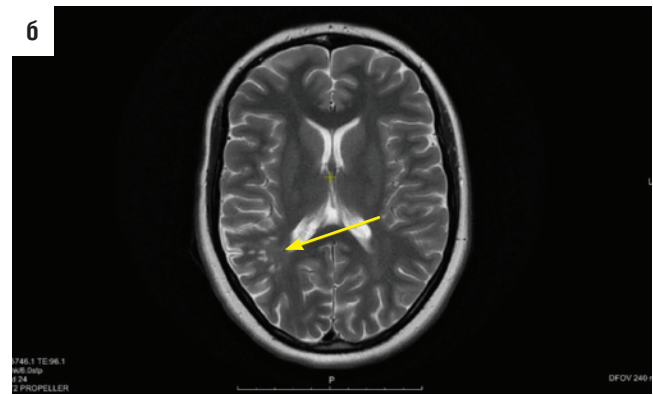
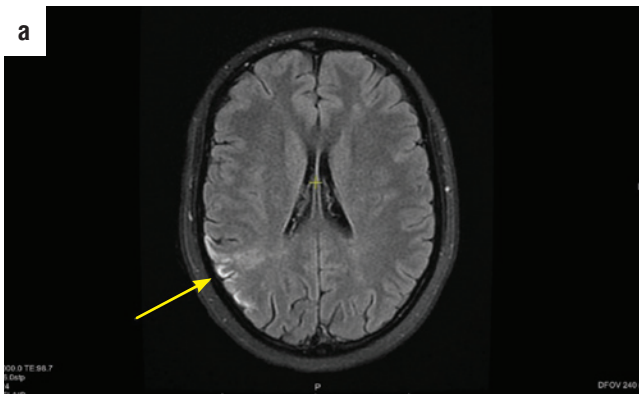


Рис. 2. Кистозно-глиозные изменения в бассейне правой среднетазговой артерии – последствия острого нарушения мозгового кровообращения по ишемическому типу у пациентки X. в марте 2019 г. Магнитно-резонансная томография головного мозга в режимах T2 FLAIR (а) и T2 PROPELLER (б)

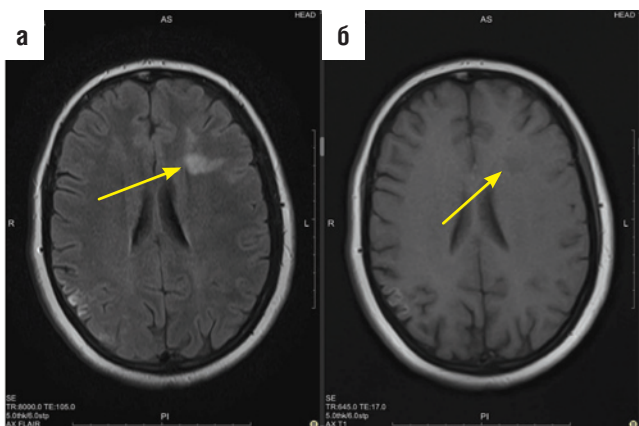


Рис. 3. Очаг острого нарушения мозгового кровообращения по ишемическому типу в бассейне левой среднетазговой артерии у пациентки X. в январе 2020 г. Магнитно-резонансная томография головного мозга в режимах T2 FLAIR (а) и T1 (б)

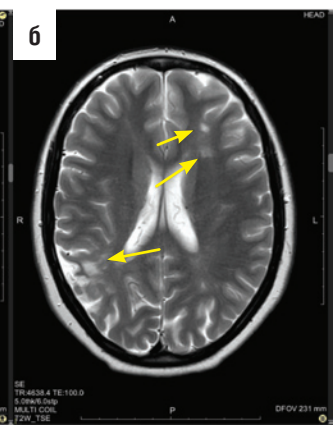
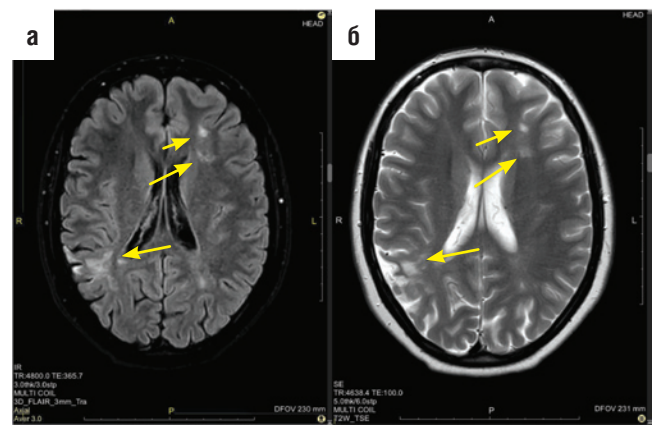


Рис. 4. Кистозно-глиозные изменения после перенесенных острых нарушений мозгового кровообращения по ишемическому типу в бассейнах правой и левой среднетазговой артерии у пациентки X. Магнитно-резонансная томография головного мозга в режимах T2 FLAIR (а) и T2W TSE (б) от мая 2022 г.

позитивные уровни антител к двуспиральной ДНК (анти-дсДНК) – 71,7 МЕ/мл (норма 0–20 МЕ/мл); АНФ к плотному мелкочаеистому ядерному белку 70 кДа (DFS70, dense fine speckled) не обнаружен. Была заподозрена СКВ в сочетании с АФС. Иницирована терапия гидроксихлорохином (ГХ) – 200 мг вечером, а также двойная антиагрегантная терапия: плавикс 75 мг/сут. и тромбо АСС 100 мг вечером. Пациентка была госпитализирована; после проведенных обследований данных, свидетельствующих о достоверной СКВ, не получено. Обнаружены только иммунологические критерии СКВ (умеренно позитивный уровень анти-дсДНК и АНФ, гипокмплементемия). Обращало на себя внимание наличие высокопозитивного уровня антител к экстрагируемому ядерному антигену SS-A(Ro) (анти-Ro/SS-A), однако данных, свидетельствующих о наличии синдрома Шегрена, не было получено. При осмотре в клинической картине, кроме распространенного сетчатого мелкочаеистого ливеда правильной формы, других органических изменений не выявлялось. При эхокардиографии была исключена патология клапанов сердца как возможный источник эмболии.

Диагностирован достоверный АФС: ОНМК по ишемическому типу в бассейнах правой (2018 г.) и левой (2020 г.) СМА на фоне тройной позитивности по аФЛ (ВА, высокопозитивный уровень аКЛ, анти-β₂-ГП1), что являлось показанием

к пожизненному приему антикоагулянтов. Препаратом выбора был варфарин с поддержанием целевых уровней международного нормализованного отношения (МНО) в пределах 2,5–3,0.

За период наблюдения ухудшения состояния не было, сохранялись иммунологические нарушения: повышение уровня анти-дсДНК, гипокмплементемия, положительный уровень АНФ и высокопозитивный уровень анти-Ro/SS-A.

В ноябре 2021 г. в связи с планированием беременности варфарин был заменен на клексан. Пациентка была направлена к неврологу и на контрольную МРТ головного мозга. Неврологом на момент осмотра клинически значимого неврологического дефицита не выявлено. По данным МРТ от мая 2022 г. по сравнению с исследованием, выполненным в январе 2020 г., отрицательной динамики не наблюдалось (рис. 4). Абсолютных противопоказаний для беременности не было.

Более года беременность не наступала. При обследовании супруга была диагностирована астенозооспермия, в связи с чем пациентке дважды была проведена искусственная инсеминация. В декабре 2022 г. наступила беременность, был отменен тромбо АСС (с возобновлением терапии после 12-й недели гестации), продолжено лечение низкомолекулярными гепаринами (НМГ) под контролем анти-Ха активности и ГХ. Данные лабораторных обследований представлены в таблице 1.

Таблица 1. Лабораторные показатели пациентки за период наблюдения

Показатели	Референсные значения	До беременности	I триместр	II триместр	III триместр
Иммунологический анализ крови					
IgG аКЛ, GPL	0,0–25,0	92,8	54,5	29,4	114,6
IgM аКЛ, MPL	0,0–24,7	2,3	1,1	3,1	4,1
IgG анти-β ₂ -ГП1, Ед/мл	0,0–15,3	43,7	39,8	18,4	20,7
IgM анти-β ₂ -ГП1, Ед/мл	0,0–17,0	0,1	1,6	0,1	12,8
АНФ (Нер-2)	<1/160	1/640	1/1280	–	1/1280
анти-дсДНК, МЕ/мл	0,0–100,0	158,6	124,2	86,4	163,9
С3, г/л	0,900–1,800	1,050	1,200	1,280	1,330
С4, г/л	0,100–0,400	0,245	0,292	0,295	0,314
анти-Ro/SS-A, Ед/мл	0,0–25,0	84,9	119,4	–	49,0
Клинический анализ крови					
Гемоглобин, г/л	120–140	148	150	133	138
Лейкоциты, ×10 ⁹ /л	4,0–9,0	4,9	6,9	10,1	11,09
Тромбоциты, ×10 ⁹ /л	150–390	313	290	216	265
Эритроциты, ×10 ¹² /л	3,90–4,70	5,21	5,24	4,77	4,65
СОЭ, мм/ч	2,0–30,0	7	4	58	29
Клинический анализ мочи					
Протеинурия, г/л	отр.	отр.	отр.	отр.	отр.
Изменения мочевого осадка	нет	нет	нет	нет	нет
Биохимический анализ крови					
Креатинин, мкмоль/л	44,0–106,0	100,66	75,2	73,0	64,6
СРБ, мг/л	0,0–5,0	–	2,2	–	4,4
Коагулограмма					
АЧТВ, с	26,2–31,2	33,4	33,9	36,7	32,10
Фибриноген, г/л	1,80–4,00	4,14	2,80	5,04	4,67
D-димер, нг/мл	до 2000 – в III триместре	–	193	542	719
Анти-Ха активность, МЕ/мл	0,10–1,50	0,52	0,63	0,67–0,70	0,81–0,79

Примечание: аКЛ – антитела к кардиолипину; анти-β₂-ГП1 – антитела к β₂-гликопротеину 1; АНФ – антинуклеарный фактор; анти-Ro/SS-A – антитела к экстрагируемому ядерному антигену SS-A(Ro); СОЭ – скорость оседания эритроцитов; СРБ – С-реактивный белок; АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время

В связи с позитивностью по анти-Ro/SS-A для предупреждения неонатальной волчанки у плода пациентка дважды получила человеческий иммуноглобулин внутривенно – во II и III триместрах беременности (апрель и июнь 2023 г.), суммарно 25 г.

Стоит отметить, что до терапии НМГ имело место повышение уровня креатинина крови, вероятно, в связи с тромботической нефропатией. На фоне терапии НМГ уровень креатинина нормализовался.

За время беременности пациентка регулярно контролировала артериальное давление (АД). Максимальные цифры АД – 134/82 мм рт. ст. В мае 2023 г. (на 24-й неделе гестации) проводилось определение маркеров ПЭ: плацентарного фактора роста (PIGF, placenta growth factor), растворимой fms-подобной тирозинкиназы-1 (sFlt-1, soluble fms-like tyrosine kinase-1), sFlt-1/PIGF – патологии не выявлено. При повторной доплерометрии маточно- и фетоплацентарного кровотока нарушения не выявлены.

21 августа 2023 г. (на 38-й неделе гестации) проведено плановое кесарево сечение в нижнем маточном сегменте, родился живой доношенный мальчик (3330 г, 54 см, оценка по шкале Апгар на 1/5-й минутах – 8/9 баллов).

Через 12 часов после оперативного родоразрешения была возобновлена терапия НМГ (эноксапарин 1,2 мл/сут.).

До родов и в послеоперационном периоде пациентка постоянно использовала эластическую компрессию нижних конечностей 2-го класса.

В послеоперационном периоде был выполнен лабораторный контроль эффективности антикоагулянтной терапии. Все показатели клинического анализа крови и коагулограммы были в пределах референсных значений. Перед выпиской выполнено ультразвуковое исследование вен нижних конечностей: признаков тромбоза не было. Продолжена антикоагулянтная терапия (позднее была переведена на лечение варфарином), разрешено естественное вскармливание ребенка. Выписана в удовлетворительном состоянии под наблюдение гинеколога и ревматолога.

Обсуждение

Целью описания настоящего клинического наблюдения была демонстрация успешного исхода беременности у женщины, перенесшей ранее цереброваскулярные осложнения без выраженного неврологического дефицита и имеющей повышенный риск как неблагоприятного исхода беременности, так и повторных тромботических событий. Планирование беременности и последующее совместное ведение пациентки акушерами и ревматологами,

контроль показателей свертывания крови и серологических маркеров является необходимым условием успешного завершения беременности у женщин с аФЛ и АФС.

В проспективном исследовании S.R. Levine и соавт. [12], включившем 75 женщин с АФС и церебральной или глазной ишемией, 26 (35%) пациенток перенесли повторный инсульт или ТИА со средним временем до рецидива 1,18 года. Значительно повышали риск повторной ТИА гипертоническая болезнь и ишемическая болезнь сердца (ИБС). При ИБС вероятность повторного инсульта или ТИА была в три раза выше, чем у пациенток без ИБС. У пациенток с беременностями, осложненными ПЭ, авторы обнаружили статистически не значимое повышение риска нового эпизода ишемии головного мозга, наблюдавшегося в 2 из 8 случаев ПЭ; отношение шансов (ОШ) – 7,00 ($p=0,15$). Не было обнаружено никаких ассоциаций с другими потенциальными независимыми предикторами нового сердечно-сосудистого заболевания (ССЗ), такими как более короткий промежуток времени между ССЗ и зачатием, наличие СКВ, позитивность по ВА, тройная позитивность по аФЛ и отказ от приема ГХ. Тенденция снижения риска повторных тромботических осложнений отмечалась на фоне лечения комбинацией аспирина и дипиридамола после корректировки по полу и этнической принадлежности.

Еще в одном проспективном исследовании [13] 23 беременностей у 20 женщин (средний возраст – 31 год) с первичным ($n=8$) или вторичным АФС ($n=12$) у 8 пациенток были выявлены ТИА, а у 12 – инсульт до беременности. Все пациентки во время беременности получали аспирин 100 мг/сут. в комбинации с НМГ. Коэффициент живорождения составил 91,3% ($n=21$). Акушерские осложнения в основном были представлены ПЭ ($n=8$; 34,8%) и преждевременными родами ($n=9$; 42,9%). Риск развития ПЭ повышался у пациенток с положительным результатом определения аФЛ (ОШ=3,06; 95% доверительный интервал (95% ДИ): 1,01–9,32; $p=0,049$). У 3 пациенток во время беременности наблюдался рецидив ССЗ (у одной во время беременности и у двух – в послеродовом периоде). Несмотря на лечение, существует значительный риск осложнений беременности, особенно ПЭ, у больных АФС с цереброваскулярными осложнениями в анамнезе. Была подчеркнута необходимость обязательного назначения антикоагулянтов для предотвращения рецидива ССЗ и цереброваскулярных осложнений.

Беременность у женщин с АФС считается сопряженной с высоким риском ее осложнений. В многоцентровой когорте из 590 женщин с АФС, имевших хотя бы одну беременность, наиболее частыми акушерскими осложнениями были выкидыши (35,4%), потеря плода (16,9%), ПЭ (13,9%) и преждевременные роды (10,6%) [10]. Однако исследования, проведенные для сравнения различных подходов к лечению, сообщают об очень широком диапазоне неблагоприятных исходов беременности. Например, частота ПЭ при АФС колеблется от 0 до 51%, а частота преждевременных родов – от 0 до 65% [14]. Одним из объяснений

подобных колебаний в частоте исходов может быть включение очень разных групп пациенток, таких как женщины с определенными акушерскими или тромботическими АФС или женщины, у которых просто выявлялись аФЛ независимо от их уровня. Метаанализ исследований, в которые были включены только женщины с АФС и повторяющимися выкидышами, показал умеренную частоту преждевременных родов (10,5%) [15]. В ряде исследований, включавших женщин с тромботическим АФС, она была значительно выше (43–92%) [16].

Еще одной проблемой у наблюдаемой нами пациентки является необходимость исключения другого аутоиммунного заболевания, помимо АФС. У пациентки наряду с аФЛ имелись и сохранялись иммунологические нарушения: повышение уровня анти-дсДНК, гипоккомплементемия, положительный титр АНФ и высокопозитивные уровни анти-Ro/SS-A. Клинических проявлений СКВ и болезни Шегрена у нее не было. Наличие антинуклеарных антител (АНА) может свидетельствовать о предрасположенности к аутоиммунитету, при этом для ряда аутоиммунных состояний описана экспрессия АНА, предшествующая появлению клинической симптоматики заболевания [17]. С другой стороны, ложноположительные результаты у явно здоровых людей или у пациентов без системных аутоиммунных заболеваний могут быть обусловлены специфическим связыванием и/или перекрестной реактивностью с неопределенными или определенными мишенями, такими как антитела к DFS70 [18]. Эти антитела у нашей больной отсутствовали, т. е. необходимо дальнейшее наблюдение с учетом возможности трансформации первичного АФС в СКВ с АФС.

Результаты нашего клинического наблюдения свидетельствуют о возможности успешного исхода планируемой беременности у женщины, перенесшей ОНМК, с тройной позитивностью по аФЛ при условии динамического наблюдения и междисциплинарного подхода к курации больных с участием ревматологов, неврологов, акушеров-гинекологов, контроля лабораторных показателей и своевременной коррекции терапии. Следует подчеркнуть, что беременность была разрешена при отсутствии неврологического дефицита и отрицательной динамики по данным МРТ.

Статья подготовлена в рамках темы ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой FURS-2022-003 (№ 122040400024-7).

Прозрачность исследования

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

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

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

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost.* 2006;4(2):295–306. doi: 10.1111/j.1538-7836.2006.01753.x
- Petri M. Antiphospholipid syndrome. *Transl Res.* 2020;225:70–81. doi: 10.1016/j.trsl.2020.04.006
- Suzumori N, Sugiura-Ogasawara M. Genetic factors as a cause of miscarriage. *Curr Med Chem.* 2010;17(29):3431–3437. doi: 10.2174/092986710793176302

4. Brigham SA, Conlon C, Farquharson RG. A longitudinal study of pregnancy outcome following idiopathic recurrent miscarriage. *Hum Reprod*. 1999;14(11):2868-2671. doi: 10.1093/hum-rep/14.11.2868
5. Lawn JE, Blencowe H, Waiswa P, Amouzou A, Mathers C, Hogan D, et al.; Lancet Ending Preventable Stillbirths Series study group; Lancet Stillbirth Epidemiology investigator group. Stillbirths: Rates, risk factors, and acceleration towards 2030. *Lancet*. 2016;387(10018):587-603. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00837-5
6. Liu L, Sun D. Pregnancy outcomes in patients with primary antiphospholipid syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(20):e15733. doi: 10.1097/MD.00000000000015733
7. Alijotas-Reig J, Esteve-Valverde E, Ferrer-Oliveras R, Sáez-Comet L, Lefkou E, Mekinian A, et al.; EUROAPS Study Group. The European Registry on Obstetric Antiphospholipid Syndrome (EUROAPS): A survey of 1000 consecutive cases. *Autoimmun Rev*. 2019;18(4):406-414. doi: 10.1016/j.autrev.2018.12.006
8. Maynard S, Guerrier G, Duffy M. Pregnancy in women with systemic lupus and lupus nephritis. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2019;26(5):330-337. doi: 10.1053/j.ackd.2019.08.013
9. Решетняк ТМ, Кошелева НМ, Насонов ЕЛ. Системная красная волчанка и беременность: до, во время гестации и после родов. *Научно-практическая ревматология*. 2023;61(3):292-297 [Reshetnyak TM, Kosheleva NM, Nasonov EL. Systemic lupus erythematosus and pregnancy: Before gestation, during and after childbirth. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2023;61(3):292-297 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2023-292-297
10. Cervera R, Piette JC, Font J, Khamashta MA, Shoenfeld Y, Camps MT, et al.; Euro-Phospholipid Project Group. Antiphospholipid syndrome: Clinical and immunologic manifestations and patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients. *Arthritis Rheum*. 2002;46(4):1019-1027. doi: 10.1002/art.10187
11. Fischer-Betz R, Specker C, Brinks R, Schneider M. Pregnancy outcome in patients with antiphospholipid syndrome after cerebral ischaemic events: An observational study. *Lupus*. 2012;21(11):1183-1189. doi: 10.1177/0961203312451335
12. Levine SR, Brey RL, Joseph CL, Havstad S. Risk of recurrent thromboembolic events in patients with focal cerebral ischemia and antiphospholipid antibodies. The Antiphospholipid Antibodies in Stroke Study Group. *Stroke*. 1992;23(Suppl 2):I29-I32.
13. Lockshin MD, Qamar T, Levy RA, Druzin ML. Pregnancy in systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol*. 1989;7(Suppl 3):S195-S197.
14. Branch DW, Khamashta MA. Antiphospholipid syndrome: Obstetric diagnosis, management, and controversies. *Obstet Gynecol*. 2003;101(6):1333-1344. doi: 10.1016/s0029-7844(03)00363-6
15. Lima F, Khamashta MA, Buchanan NM, Kerslake S, Hunt BJ, Hughes GR. A study of sixty pregnancies in patients with the antiphospholipid syndrome. *Clin Exp Rheumatol*. 1996;14(2):131-136.
16. Ghembaza A, Saadoun D. Management of antiphospholipid syndrome. *Biomedicines*. 2020;8(11):508. doi: 10.3390/biomedicines8110508
17. Mahler M, Hanly JG, Fritzler MJ. Importance of the dense fine speckled pattern on Hep-2 cells and anti-DFS70 antibodies for the diagnosis of systemic autoimmune diseases. *Autoimmun Rev*. 2012;11(9):642-645. doi: 10.1016/j.autrev.2011.11.005
18. Решетняк ТМ, Шумилова АА, Кошелева НМ. Клиническое значение антинуклеарных антител. *Лечебное дело*. 2021;4:96-103. [Reshetnyak TM, Shumilova AA, Kosheleva NM. Clinical value of antinuclear antibodies. *Lechebnoe delo*. 2021;4:96-103 (In Russ.)]. doi: 10.24412/2071-5315-2021-12398

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

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

Кошелева Н.М. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6018-3895>

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

Бланк Л.М. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4503-7750>

Середавкина Н.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5781-2964>



www.artlegia.com

Искусство в каждом движении



Узнать больше

ОЛОКИЗУМАБ

первый и единственный ингибитор ИЛ-6 для
терапии ревматоидного артрита¹, блокирующий
цитокин, а не рецептор²

Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Артлегия раствор для подкожного введения 160 мг/мл, регистрационное удостоверение ЛП-006218 от 21.05.2020, внесение изменений в инструкцию от 05.03.2021 и 01.06.2021

Международное непатентованное название (МНН): олокизумаб. **Лекарственная форма:** раствор для подкожного введения. **Фармакотерапевтическая группа:** антитела моноклональные. **Показания к применению:** терапия пациентов старше 18 лет с ревматоидным артритом средней или высокой степени активности в комбинации с метотрексатом, при недостаточной эффективности монотерапии метотрексатом или ингибиторами фактора некроза опухоли (иФНО), патогенетическая терапия синдрома высвобождения цитокинов при новой коронавирусной инфекции (COVID 19) средне-тяжелого и тяжелого течения. **Противопоказания:** гиперчувствительность к олокизумабу, любому компоненту препарата; активные инфекционные заболевания (в том числе туберкулез), детский возраст до 18 лет; наследственная непереносимость фруктозы (препарат содержит сорбитол), беременность; период грудного вскармливания. С осторожностью: у пациентов с серьезными или оппортунистическими инфекциями в анамнезе; с сопутствующими заболеваниями и состояниями, являющимися факторами риска развития инфекций (сахарный диабет, почечная недостаточность, прием иммуносупрессивных препаратов, пожилой возраст и др.); у пациентов с нарушениями функции печени и печеночной недостаточностью. **Побочное действие:** наиболее часто встречающимися нежелательными реакциями были повышение активности печеночных трансаминаз и ферментов, повышенные показатели функциональных проб печени; инфекции (латентный туберкулез; фарингит; конъюнктивит); лейкопения, нейтропения; тромбоцитопения, гиперхолестеринемия; гипертриглицеридемия; гиперлипидемия, повышение уровня гаммаглутамилтрансферазы, билирубина; нарушения со стороны кожи и подкожных тканей (сыпь, дерматит); гипертонзия; диарея, боль в животе; скелетно-мышечная боль; реакции в месте инъекции. **Срок годности:** 3 года.

ИЛ-интерлейкины

¹ <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm> (по данным Управления США по контролю и качеству пищевых продуктов, лекарственных препаратов др);

https://www.ema.europa.eu/en/medicines/field_ema_web_categories%253Aname_field/Human/search_api_aggregation_ema_therapeutic_area_name/Immunology-Rheumatology-Transplantation (по данным Агентства по оценке лекарственных препаратов на их соответствие требованиям, изложенным в Европейской Фармакопее)

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

Hunter CA, Jones SA. IL-6 as a keystone cytokine in health and disease. *Nat Immunol*. 2015 May;16(5):448-57. doi: 10.1038/ni.3153. Erratum in: *Nat Immunol*. 2017 Oct 18;18(11):1271. PMID: 25898198 (Хантер С.А., Джонс С.А., ИЛ-6 как ключевой цитокин в норме и при патологии. *Естественная иммунология* 2015, май;16(5):448-57))

Данный материал является специализированным, предназначенным исключительно для медицинских и фармацевтических работников, для распространения только в местах проведения медицинских или фармацевтических выставок, семинаров, конференций и иных подобных мероприятий, не является инструкцией по медицинскому применению лекарственного препарата и ни в коей мере ее не заменяет. Перед применением следует обязательно ознакомиться с инструкцией по медицинскому применению препарата, ARTLEGIA_19,01,2022.

По вопросам, связанным с развитием нежелательных побочных реакций и других проблем с безопасностью лекарственного препарата АРТЛЕГИА просьба обращаться в отдел безопасности лекарственных средств АО «Р-Фарм»: Тел. +7 (495) 956-79-37, доб. 1126, 1506 Факс +7 (495) 956-79-38, E-mail: safety@rpharm.ru
Юридическое лицо, на имя которого выдано регистрационное удостоверение: АО «Р-Фарм», 123154, Российская Федерация, г. Москва, ул. Берзарина, д. 19, корп. 1, тел. +7 (495) 956-79-37, факс +7 (495) 956-79-38, e-mail: info@rpharm.ru. Производитель: Российская Федерация, Ярославская область, г. Ярославль, ул. Громова, д. 15, тел./факс: +7 (4852) 40-30-20

