

СОВРЕМЕННАЯ РЕВМАТОЛОГИЯ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ Издаётся с 2007 г.

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

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

Заместитель главного редактора

Д.А. Сы́чев, д.м.н., профессор, член-корр. РАН, проректор по инновациям и развитию ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного медицинского образования» Минздрава России (РМАНПО Минздрава России), Москва

Ответственный секретарь

О.Н. Егорова, д.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории изучения коморбидных инфекций и мониторинга безопасности лекарственной терапии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва

Редактор выпуска

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

2020;14(2)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

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

Л.И. Алексе́ева, д.м.н., заведующая лабораторией остеоартрита, отделом метаболических заболеваний суставов ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва

Б.С. Бело́в, д.м.н., заведующий лабораторией изучения коморбидных инфекций и мониторинга безопасности лекарственной терапии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва

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

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

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

А.Е. Кара́теев, д.м.н., профессор, заведующий лабораторией патофизиологии боли и клинического полиморфизма скелетно-мышечных заболеваний ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва

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

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

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

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

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

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

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

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

П.А. Шестерня, д.м.н., профессор кафедры внутренних болезней №1 ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, Красноярск

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

ИНОСТРАННЫЕ ЧЛЕНЫ РЕДКОЛЛЕГИИ

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

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

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

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

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

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

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

Предпечатная подготовка
ООО «ИМА-ПРЕСС»

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

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

*При перепечатке материалов ссылка
на журнал обязательна.*

Мнение редакции может не совпадать с точкой зрения авторов публикуемых материалов. Ответственность за содержание рекламы несут рекламодатели.

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

Современная ревматология. 2020;14(2):1–137

Подписано в печать 27.05.2020

Отпечатано в типографии «Принт Хаус»

Тираж 3000 экз.

Подписной индекс в каталоге «Роспечать»: 70678

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

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

MODERN RHEUMATOLOGY JOURNAL

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

EDITOR-IN-CHIEF

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

Deputy Editor-in-Chief

Professor D.A. Sychev, MD, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Vice-Rector for Innovation and Development, Russian Medical Academy of Continuing Medical Education, Ministry of Health of Russia, Moscow

Executive Secretary

O.N. Egorova, MD, Leading Researcher, Laboratory for Comorbid Infections and Drug Therapy-Safety Monitoring, V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow

Issuing Editor

Yu.A. Olyunin, MD, Leading Researcher, Laboratory of Early Arthritis, V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow

2020;14(2)

EDITORIAL BOARD

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

L.I. Alekseeva, MD, Head, Laboratory of Osteoarthritis, Department for Metabolic Joint Diseases, V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow

B.S. Belov, MD, Head, Laboratory for Comorbid Infections and Drug Therapy-Safety Monitoring, V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow

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

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

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

A.E. Karateev, Professor, MD, Head, Laboratory for Pathophysiology of Pain and Clinical Polymorphism in Musculoskeletal Diseases, V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow

T.V. Korotaeva, Professor, MD, Head, Laboratory for Spondyloarthritis and Psoriatic Arthritis, V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow

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

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

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

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

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

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

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

P.A. Shesternya, *Professor, MD, Internal Medicine Department One, Prof. V.F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Ministry of Health of Russia, Krasnoyarsk*

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

FOREIGN MEMBERS OF THE EDITORIAL BOARD

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

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

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

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

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

C. Selmi, *Professor, University of Milan, Milan, Italy*

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

С О Д Е Р Ж А Н И Е

ЛЕКЦИИ

Лила А.М., Олюнин Ю.А., Гордеев А.В.

Оценка статуса больных ревматоидным артритом. Современные тенденции	7
---	---

Чичасова Н.В.

Дифференциальная диагностика при поражении суставов и позвоночника	14
--	----

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Авдеева А.С., Рубцов Ю.П., Черкасова М.В., Насонов Е.Л.

Динамика субпопуляций лимфоцитов, CD4+CD25+CD127- Т-регуляторных клеток у больных ревматоидным артритом на фоне терапии биоаналогом ритуксимаба (Ацеллбия)	20
--	----

Рыбакова В.В., Олюнин Ю.А., Лихачева Э.В., Насонов Е.Л.

Показатели активности ревматоидного артрита. Связь с психологическим статусом пациента	27
--	----

Егорова О.Н., Белов Б.С., Романова К.Г.

Клиническая симптоматика поражения суставов при синдроме Лефгрена	35
---	----

Балабанова Р.М.

К вопросу о диагностике и кодировании реактивных артропатий	41
---	----

Теплякова О.В., Попов А.А., Волкова Л.И., Сарапулова А.В.

Фибромиалгия: клиническая картина и варианты заболевания	45
--	----

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

Экспрессия генов каспазы 3, матричной металлопротеиназы 9, тканевого ингибитора металлопротеиназ 1, катепсинов S и K у больных остеоартритом, нуждающихся в эндопротезировании крупных суставов	52
---	----

Корякова Н.В., Польская И.И., Марусенко И.М., Кулагина Т.И.

Сахарный диабет у больных ревматоидным артритом в Республике Карелия	57
--	----

Кривотулова И.А., Корочина К.В., Чернышева Т.В., Кузнецов Г.Э., Тенчурина Л.Р.

Типы ремоделирования левого желудочка у больных ревматоидным артритом	62
---	----

Каратеев А.Е., Филатова Е.С., Погोजева Е.Ю., Амирджанова В.Н., Насонов Е.Л., Лила А.М., Мазуров В.И., Дё А.Ю., Баранов А.А., Лапкина Н.А., Лукина Г.В., Кирюхина Н.А., Давидьян С.Ю., Сальникова Т.С., Самигулина Р.Р., Чакиева Д.С., Марусенко И.М., Семагина О.В., Семченкова М.Ю., Давыдова А.Ф., Калинина Е.В.

Очень ранний клинический ответ при лечении ингибитором янус-киназ тофацитинибом у больных активным ревматоидным артритом: динамика боли и элементов центральной сенситизации	69
--	----

Алексеева Л.И., Каратеев А.Е., Погोजева Е.Ю., Амирджанова В.Н., Филатова Е.С., Нестеренко В.А.

Оценка эффективности и безопасности инъекционной формы гликозаминогликан-пептидного комплекса у пациентов с остеоартритом: многоцентровое наблюдательное исследование ГЛАДИОЛУС (ГПК при Лечении остеоАртрита: Динамическое Исследование Обезболивания и Локального Уменьшения Симптомов)	76
---	----

Добровольская О.В., Феклистов А.Ю., Ефремова А.О., Торопцова Н.В., Никитинская О.А., Демин Н.В.

Остеопороз и саркопения у женщин с ревматоидным артритом	84
--	----

Каратеев А.Е., Погोजева Е.Ю., Амирджанова В.Н., Филатова Е.С., Нестеренко В.А.

«Мне стало лучше» и «мне стало хорошо»: поиск объективного критерия клинического ответа на анальгетическую терапию при ревматических заболеваниях	90
---	----

Чикина М.Н., Елисеев М.С., Желябина О.В.

Практическое применение национальных клинических рекомендаций по лечению подагры (предварительные данные)	97
---	----

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

Муравьев Ю.В., Лебедева В.В., Старкова А.С., Румянцева Д.Г., Урумова М.М., Эрдес Ш.

Взаимозаменяемость оригинальных ингибиторов фактора некроза опухоли α и биосимиляров в ревматологии: опыт замены оригинального инфликсимаба на Фламмэгис при анкилозирующем спондилите	104
---	-----

ОБЗОРЫ

Белов Б.С., Каратеев А.Е.

COVID-19: новый вызов ревматологам	110
--	-----

Сычёва А.С., Лила А.М., Вёрткин А.Л., Хланта Д.А.

Онкологическая настороженность у пациентов с ревматическими заболеваниями	117
---	-----

Таскина Е.А., Кашеварова Н.Г., Алексеева Л.И.

Место нестероидных противовоспалительных препаратов в современных рекомендациях по остеоартриту	123
---	-----

Дыдыкина И.С., Дибров Д.А., Нурбаева К.С., Коваленко П.С., Коваленко А.А.

Биологически активные добавки в XXI веке: неденатурированный коллаген II типа как пример препарата для надлежащей медицинской практики	131
--	-----

C O N T E N T S

LECTURES

Lila A.M., Olyunin Yu.A., Gordeev A.V.

Assessing the status of patients with rheumatoid arthritis: modern tendencies	7
---	---

Chichasova N.V.

Differential diagnosis in joint and spine damages	14
---	----

ORIGINAL INVESTIGATIONS

Avdeeva A.S., Rubtsov Yu.P., Cherkasova M.V., Nasonov E.L.

Dynamics of lymphocyte subpopulations, CD4+CD25+CD127- T regulatory cells in patients with rheumatoid arthritis during therapy with the rituximab biosimilar Acellbia	20
---	----

Rybakova V.V., Olyunin Yu.A., Likhacheva E.V., Nasonov E.L.

Indicators of rheumatoid arthritis disease activity. An association with a patient's psychological status	27
---	----

Egorova O.N., Belov B.S., Romanova K.G.

Clinical symptoms of joint damage in Löfgren's syndrome	35
---	----

Balabanova R.M.

On the diagnosis and coding of reactive arthropathies	41
---	----

Teplyakova O.V., Popov A.A., Volkova L.I., Sarapulova A.V.

Fibromyalgia: clinical presentation and variants of the disease	45
---	----

Chetina E.V., Glemba K.E., Markova G.A., Makarov S.A.

The gene expression of caspase 3, matrix metalloproteinase-9, tissue inhibitor of metalloproteinases-1, and cathepsins S and K in patients with osteoarthritis requiring large joint replacement	52
--	----

Koryakova N.V., Polskaya I.I., Marusenko I.M., Kulagina T.I.

Diabetes mellitus in patients with rheumatoid arthritis in the Republic of Karelia	57
--	----

Krivotulova I.A., Korochina K.V., Chernysheva T.V., Kuznetsov G.E., Tenchurina L.R.

The types of left ventricular remodeling in patients with rheumatoid arthritis	62
--	----

Karateev A.E., Filatova E.S., Pogozeva E.Yu., Amirdzhanova V.N., Nasonov E.L., Lila A.M., Mazurov V.I., De A.Yu., Baranov A.A., Lapkina N.A., Lukina G.V., Kiryukhina N.A., Davidyan S.Yu., Salnikova T.S., Samigullina R.R., Chakieva D.S., Marusenko I.M., Semagina O.V., Semchenkova M.Yu., Davydova A.F., Kalinina E.V.

A very early clinical response to treatment with the Janus kinase inhibitor tofacitinib in patients with active rheumatoid arthritis: the dynamics of pain and central sensitization elements	69
---	----

Alekseeva L.I., Karateev A.E., Pogozeva E.Yu., Amirdzhanova V.N., Filatova E.S., Nesterenko V.A.

Evaluation of the efficacy and safety of injectable glycosaminoglycan-peptide complex (GPC) in patients with osteoarthritis: a multicenter observational study GLADIOLUS (GPC in the treatment of osteoarthritis: a follow-up study of pain relief and local symptom reduction)	76
---	----

Dobrovolskaya O.V., Feklistov A.Yu., Efremova A.O.,

Toroptsova N.V., Nikitinskaya O.A., Demin N.V.

Osteoporosis and sarcopenia in women with rheumatoid arthritis	84
--	----

Karateev A.E., Pogozeva E.Yu., Amirdzhanova V.N., Filatova E.S., Nesterenko V.A.

«I am getting better» and «I feel good»: searching for an objective criterion for a clinical response to analgesic therapy for rheumatic diseases	90
---	----

Chikina M.N., Eliseev M.S., Zhelyabina O.V.

Practical application of national clinical guidelines for the management of gout (preliminary data)	97
---	----

CLINICAL OBSERVATIONS

Muravyev Yu.V., Lebedeva V.V., Starkova A.S., Rumyantseva D.G., Urumova M.M., Erdes Sh.

The interchangeability of original tumor necrosis factor- α inhibitors and biosimilars in rheumatology: experience in replacing original infliximab with Flammagis for ankylosing spondylitis	104
--	-----

REVIEWS

Belov B.S., Karateev A.E.

COVID-19: the new challenge for rheumatologists	110
---	-----

Sycheva A.S., Lila A.M., Vertkin A.L., Khlanta D.A.

Cancer alertness in patients with rheumatic diseases	117
--	-----

Taskina E.A., Kashevarova N.G., Alekseeva L.I.

The place of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the current osteoarthritis guidelines	123
--	-----

Dydykina I.S., Dibrov D.A., Nurbaeva K.S., Kovalenko P.S., Kovalenko A.A.

Biologically active additives in the 21st century: undenatured type II collagen as an example of good medical practice	131
--	-----

Оценка статуса больных ревматоидным артритом. Современные тенденции

Лила А.М.^{1,2}, Олюнин Ю.А.¹, Гордеев А.В.²

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

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

Оценка статуса больного ревматоидным артритом позволяет получить информацию, необходимую для выбора адекватной тактики ведения пациента. Использование в рутинной практике количественных методов определения воспалительной активности является основой для разработки стандартизированных рекомендаций по ведению больных и обеспечивает существенное повышение качества медицинской помощи. Вместе с тем накопленный опыт свидетельствует о том, что имеющиеся суммарные индексы не всегда позволяют корректно определить активность заболевания. В статье обсуждаются факторы, способные исказить результат оценки воспалительной активности, а также подходы к устранению возможных ошибок.

Ключевые слова: ревматоидный артрит; оценка активности; суммарные индексы активности; невропатическая боль; коморбидные заболевания.

Контакты: Александр Михайлович Лила; amlila@mail.ru

Для ссылки: Лила АМ, Олюнин ЮА, Гордеев АВ. Оценка статуса больных ревматоидным артритом. Современные тенденции. Современная ревматология. 2020;14(2):7–13. DOI: 10.14412/1996-7012-2020-2-7-13

Assessing the status of patients with rheumatoid arthritis: modern tendencies

Lila A.M.^{1,2}, Olyunin Yu.A.¹, Gordeev A.V.²

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

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

Assessing the status of a patient with rheumatoid arthritis allows one to obtain information necessary to choose appropriate management tactics for the patient. The use of quantitative methods in routine practice to determine inflammatory activity is the basis for the development of standardized patient management recommendations and provides a substantial improvement in the quality of health care. At the same time, the accumulated experience suggests that the existing summary indices do not always allow one to correctly determine disease activity. The paper discusses factors that can corrupt the result of assessment of inflammatory activity, as well as approaches to eliminating possible errors.

Keywords: rheumatoid arthritis; activity assessment; total activity indices; neuropathic pain; comorbid diseases.

Contact: Aleksandr Mikhailovich Lila; amlila@mail.ru

For reference: Lila AM, Olyunin YuA, Gordeev AV. Assessing the status of patients with rheumatoid arthritis: modern tendencies. Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal. 2020;14(2):7–13. DOI: 10.14412/1996-7012-2020-2-7-13

В настоящее время проблема ревматоидного артрита (РА) является одной из наиболее значимых для ревматологии. РА — тяжелое инвалидизирующее заболевание, которое способно резко ограничивать возможности пациента, нарушать его социальную адаптацию, снижать качество жизни и сокращать ее продолжительность [1]. Имеющиеся в нашем распоряжении противоревматические препараты не позволяют излечивать РА, но дают возможность эффективно сдерживать его прогрессирование, предотвращая развитие необратимых изменений суставов и функциональной недостаточности [2].

Вместе с тем в условиях реальной клинической практики врачу приходится сталкиваться с рядом проблем, которые зачастую не позволяют в полной мере реализовать терапевтический потенциал лекарственных средств. К числу таких проблем следует отнести индивидуальные различия в эффективности препаратов; снижение эффективности по мере

увеличения длительности терапии; возникновение неблагоприятных реакций в ходе лечения; наличие коморбидных заболеваний, препятствующих проведению адекватной терапии и способных исказить результат определения ее эффективности [3]. Одним из наиболее значимых факторов, существенно затрудняющих ведение пациента, является отсутствие общепринятого инструмента, с помощью которого можно достаточно надежно определять уровень воспалительной активности и контролировать результаты лечения [4].

В настоящее время для оценки активности РА обычно используются суммарные индексы DAS28, SDAI (Simplified Disease Activity Index) и CDAI (Clinical Disease Activity Index). Все они имеют свои достоинства и недостатки, и ни один из них не считается лучшим. В последних рекомендациях EULAR (European League Against Rheumatism) по лечению РА они даже не перечисляются. Авторы предлагают использовать на выбор любой валидированный индекс, но

особо оговаривают, что обязательным компонентом такого индекса должен быть суставной счет [5]. Это требование принципиально отличает европейскую школу ревматологов от американской. Эксперты ACR (American College of Rheumatology) гораздо менее консервативны, чем их европейские коллеги. Они также рекомендуют DAS28, SDAI и CDAI в качестве инструментов для определения воспалительной активности, но считают, что ее можно оценивать и без суставного счета.

Сформированная ACR рабочая группа на основании анализа данных литературы предлагает использовать в клинической практике любой из пяти методов количественной оценки: DAS28, SDAI, CDAI, RAPID3 (Routine Assessment of Patient Index Data 3) и PASII (Patient Activity Scale-II) [6]. Два последних индекса содержат только те параметры, которые оценивает сам больной. Так, RAPID3 включает три компонента — общую оценку больного (ООБ), оценку боли и оценку функционального статуса по модифицированному опроснику HAQ (Health Assessment Questionnaire). Как и европейские индексы, RAPID3 дает возможность определить высокую, умеренную, низкую активность РА и ремиссию. Данный метод позволяет получить количественную характеристику воспалительной активности без врачебного осмотра и лабораторного контроля.

Обусловленный хроническим воспалением болевой синдром и функциональная недостаточность занимают центральное место в клинической картине РА. Лечение, которое назначается больному, направлено в первую очередь на устранение именно этих нарушений. В то же время суставной счет и лабораторные изменения, хотя и считаются наиболее объективными признаками воспаления, сами по себе не позволяют составить полное представление об имеющихся нарушениях.

Зачастую параметры, которые оценивает сам пациент (patient reported outcomes, PRO), оказываются более информативными, чем объективные признаки воспаления. Так, T. Olofsson и соавт. [7], проанализировав результаты мониторинга 941 больного, установили, что продолжительность периодов утраты трудоспособности была тесно связана с интенсивностью боли и ООБ, тогда как число припухших суставов (ЧПС), СОЭ и уровень СРБ оказывали на нее гораздо меньшее влияние.

M. Rydholm и соавт. [8], наблюдавшие 200 больных РА в течение 5 лет, определяли динамику функционального статуса по силе сжатия кисти. Авторы отмечают, что на момент включения больных в исследования предикторами ее последующего снижения были высокие значения индекса HAQ, боли и ООБ, тогда как DAS28, суставной счет, наличие ревматоидного фактора (РФ) и антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) существенно не влияли на этот показатель. Описана также связь ООБ с кардиореспираторным фитнесом, который определяется как максимальное поглощение кислорода и обратно коррелирует с риском развития кардиоваскулярных заболеваний [9]. Следует также отметить, что оценка функционального статуса связана с потребностью в эндопротезировании суставов и преждевременной смертностью в большей степени, чем результат любого из лабораторных тестов [10].

Параметры, которые оцениваются с участием пациента, имеют большой удельный вес во всех существующих на сегодняшний день методах определения воспалительной ак-

тивности. Все три европейских индекса включают ООБ. Общая оценка врача (ОВВ), которая входит в состав SDAI и CDAI, также формируется с учетом жалоб больного. Включенное во все три индекса число болезненных суставов (ЧБС) наряду с ЧПС обычно относят к объективным признакам, однако на его значении может существенно сказываться восприятие самого пациента. Поэтому при использовании любого метода оценки воспалительной активности результат ее определения в значительной мере зависит от мнения пациента.

Однако имеющиеся у больного нарушения самочувствия связаны не только с активностью хронического воспалительного процесса. Существенное влияние на ООБ оказывают боль, депрессия, тревога, снижение способности к участию в социальной жизни, фибромиалгия, пожилой возраст, наличие сопутствующего остеоартрита (ОА) [11]. Для пациента наибольшее значение обычно имеет болевой синдром.

Усиление боли — типичный признак обострения болезни. Такие обострения периодически возникают даже в тех случаях, когда проводимая терапия позволяет поддерживать ремиссию или низкую активность РА. В рутинной практике примерно у половины пациентов, находящихся в ремиссии, приходится сталкиваться с обострениями болезни, которые могут варьироваться по продолжительности, тяжести и частоте [12]. В подобных случаях корректная оценка статуса играет важную роль, поскольку обострения на фоне низкой активности болезни ассоциируются с прогрессированием структурных изменений и функциональной недостаточности, развитием кардиоваскулярных заболеваний [13]. Поэтому наличие таких нарушений может стать основанием для обсуждения вопроса об усилении противоревматической терапии.

Страх перед обострением может серьезно затруднять социальную адаптацию и ограничивать физическую активность пациента в течение продолжительного времени. Для подавления обострения широко используются глюкокортикоиды (ГК) и нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), корректируется терапия базисными противовоспалительными препаратами (БПВП) и генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП). Вместе с тем усиление боли не всегда бывает признаком повышения активности хронического воспаления.

K. Bechman и соавт. [14] в течение 12 мес наблюдали 152 больных с ремиссией или низкой активностью РА, у 46 из которых было зафиксировано 70 эпизодов обострения болезни; 12 из них сопровождались увеличением только ООБ и ЧБС. Динамика этих параметров обуславливала существенное увеличение DAS28 при отсутствии повышения ЧПС и СОЭ.

D.F. McWilliams и соавт. [15] проанализировали данные 719 больных, включенных в когорту раннего РА с 2002 по 2013 г. в 22 центрах Великобритании и Ирландии. Медиана длительности наблюдения этой группы составила 5 лет. Авторы выделяют два типа обострений: DAS28-обострения и болевые обострения. DAS28-обострения регистрировались в тех случаях, когда индекс DAS28 по сравнению с предыдущим визитом увеличивался не менее чем на 1,2 или не менее чем на 0,6 при условии, что в момент предыдущего визита его значение не превышало 3,2. Болевые обострения фиксировались при увеличении оценки боли

по SF-36 (Short Form-36) не менее чем на 4,8. Это значение было получено при анализе данных обследования пациентов на момент включения. Различие исходных значений DAS28 на 1,2 сочеталось с различием оценки боли по SF-36 в среднем на 4,8.

Анализировалось первое обострение, зафиксированное в ходе мониторинга больных. DAS28-обострения наблюдались у 45%, болевые обострения — у 52% больных. При этом в 60% случаев пациенты, соответствовавшие критериям DAS28-обострения, не подходили под критерии болевого обострения, и в 64% случаев при наличии критериев болевого обострения отсутствовали критерии DAS28-обострения. У 34 (14%) пациентов DAS28-обострение было обусловлено преимущественно увеличением ЧПС и ЧБС (объективное обострение), у 31 (13%) — в основном повышением ООБ и ЧБС (субъективное обострение). В остальных случаях наблюдалось менее выраженное нарастание признаков воспаления, чем в первых двух группах (умеренное обострение).

Критериям болевого обострения отвечали 36% больных в группе умеренного и 27% в группе объективного обострения. В то же время в группе субъективного обострения им соответствовали 79% больных. Авторы также выделяют две подгруппы среди пациентов с болевым обострением. В 11% случаев оно классифицировалось как первичное и проявлялось выраженным усилением боли после периода низкой воспалительной активности. В 89% случаев оно возникало на фоне сохранявшейся активности болезни и хронической боли и классифицировалось как добавочное. Критериям DAS28-обострения соответствовали 77% больных с первичным и лишь 30% пациентов с добавочным болевым обострением.

При последующем наблюдении DAS28 и оценка боли по SF-36 снижались, но не всегда до того уровня, который предшествовал обострению. В группе с субъективным DAS28-обострением большинство показателей при следующем осмотре были выше, чем до обострения. У пациентов с объективным DAS28-обострением они возвращались к тому уровню, который был до обострения. Ни в группе DAS28-обострения, ни в группе болевого обострения средние значения боли по SF-36 не достигали уровня, зафиксированного до обострения. В группе с первичным болевым обострением индекс DAS28 не снижался до уровня, имевшегося до обострения. После всех видов обострения сохранялось ухудшение функционального статуса по HAQ. Это наглядно демонстрирует гетерогенный характер обострений, с которыми приходится сталкиваться врачу в условиях рутинной клинической практики. Можно видеть, что формальная оценка уровня воспалительной активности не всегда позволяет обнаружить имеющееся у больного обострение и определить его характер. Между тем разные типы обострений, включая те, которые не сопровождаются существенным повышением объективных показателей воспаления, оказывают сходное негативное воздействие на пациента, вызывая стойкое ухудшение функционального статуса.

Снижение физической нагрузки, связанное с отказом от активного отдыха, домашней работы, профессиональной деятельности, может значительно увеличить функциональную недостаточность. При этом имеющиеся в каждом конкретном случае клинические особенности могут быть обусловлены различиями патогенетических механизмов, что

указывает на необходимость точной диагностики и дифференцированного подхода к терапии. Обычно в таких случаях больному назначают препараты, подавляющие воспалительные изменения. Однако усиление боли далеко не всегда бывает вызвано повышением воспалительной активности. Наличие хронического артрита, сопровождающегося стойким болевым синдромом, со временем приводит к развитию центральной сенситизации, которая сама по себе может быть источником хронической боли, сохраняющейся даже после подавления активного воспаления [16].

Еще одной причиной появления невоспалительной боли при РА являются неврологические нарушения [17]. Неврологическая патология нередко встречается у больных РА, но зачастую не распознается, поскольку связанная с ней боль обычно трактуется как проявление воспалительных изменений суставов и околосуставных мягких тканей. Существующие методы диагностики центральной сенситизации и неврологических изменений довольно сложны и трудоемки. Они не могут использоваться для обследования всех больных РА.

Однако болевой синдром, связанный с такой патологией, имеет довольно специфическую окраску. Как центральная сенситизация, так и поражение периферической нервной системы приводит к возникновению невропатической боли, которая существенно отличается по характеру от боли, вызванной воспалением, и может быть идентифицирована с помощью специальных опросников — painDETECT и DN4.

К. Noda и соавт. [18] обследовали 145 больных РА с помощью painDETECT и обнаружили признаки невропатической боли у 30 (20%) из них. Пациенты с невропатической болью имели более высокие значения ООБ, ООВ, боли, ЧБС, DAS28, CDAI, SDAI, mHAQ, а также снижение психического компонента здоровья и социального функционирования по SF-36 по сравнению с больными без невропатической боли. В то же время значения ЧПС, СОЭ и СРБ в этих группах существенно не различались. Следует также отметить, что в группе без невропатической боли показатели ООБ и ООВ были очень близки, а пациенты с невропатической болью оценивали активность РА гораздо более высоко, чем врачи.

Серьезное влияние на статус пациента и результат оценки воспалительной активности оказывают коморбидные заболевания. С одной стороны, они могут затруднять проведение адекватной противоревматической терапии, с другой — нередко вызывают существенный дискомфорт, способствуя завышению показателей активности, которые оценивает сам пациент. A.L. Ramos и соавт. [19] использовали для изучения роли коморбидной патологии при РА базу данных Государственного фонда здравоохранения Германии, которая включает 6,5 млн человек. Проанализированы данные 96 921 пациента с РА и 484 605 лиц без РА соответствующего пола и возраста. Наиболее часто при РА наблюдались артериальная гипертензия (62,5%), ОА (44%), гиперлипидемия (39,9%), депрессия (31,8%) и остеопороз (25,9%). Все эти нозологии, за исключением остеопороза, были наиболее частыми и в контрольной группе, но при РА их встречаемость была существенно выше, чем в контроле. Наиболее выраженными эти различия оказались для остеопороза (25,9 и 9,4% соответственно), воспалительных заболеваний кишечника (2,3 и 0,8%), ОА (44,0 и 21,4%), инфаркта мио-

карда (1,4 и 0,8%), застойной сердечной недостаточности (10,3 и 6,0%), почечной недостаточности (10,2 и 5,4%) и депрессии (31,8 и 20,1%). При этом 43,4% больных РА с депрессией получали антидепрессанты. Авторы провели анкетирование случайной выборки больных РА и показали, что увеличение числа коморбидных заболеваний ассоциируется с нарастанием функциональной недостаточности, ЧБС, ЧПС и снижением качества жизни.

Развитие сопутствующих заболеваний на фоне РА является самостоятельной проблемой, которая существенно затрудняет ведение больных в условиях реальной клинической практики. Имеющиеся у пациентов коморбидные нарушения далеко не равнозначны и могут по-разному влиять на возможности проведения адекватной фармакотерапии, прогноз и оценку воспалительной активности. Особое место среди них занимает кардиоваскулярная патология, которая может стать причиной сокращения продолжительности жизни. Характерные для больных РА расстройства тревожно-депрессивного спектра ассоциируются с повышением активности болезни. Инфекции, онкологические и некоторые другие заболевания могут усложнять проведение противоревматической терапии.

На сегодняшний день в рутинной практике не используются количественные методы, которые позволяли бы оценить значимость имеющихся у пациента коморбидных заболеваний и степень их влияния на результат оценки воспалительной активности. Существует несколько суммарных индексов, которые, с одной стороны, фокусируют внимание на наиболее серьезных сопутствующих заболеваниях, а с другой стороны, дают количественную характеристику имеющейся в каждом конкретном случае коморбидной патологии в целом [20]. С помощью этих методов можно оценить прогностическое значение имеющихся нарушений, а также их влияние на функциональный статус пациента.

Кроме того, в научных исследованиях нередко применяются специальные инструменты количественной оценки ассоциированных с РА тревоги и депрессии. Такие нарушения выявляются у многих больных. Их оценка позволяет получить значимую дополнительную информацию для характеристики статуса пациента и потребности в проведении соответствующей терапии, которая может благоприятно отразиться на результате лечения в целом [21]. Обычно с этой целью применяется Госпитальная шкала тревоги и депрессии — HADS (Hospital Anxiety and Depression scale), являющаяся достаточно простым инструментом. Однако конкретные рекомендации по ее использованию в широкой практике пока не разработаны. Нет и рекомендаций по суммарной оценке в рутинной практике имеющихся у больного коморбидных нарушений.

Тем не менее рабочей группе EULAR удалось сформулировать *основные положения, которые следует принимать во внимание при ведении пациентов с ревматическими заболеваниями, имеющих хроническую сопутствующую патологию* [22]. Эксперты выделяют три основные причины, обуславливающие актуальность данной проблемы. Во-первых, у пациентов с воспалительными ревматическими заболеваниями (ВРЗ), включая РА, спондилоартриты, диффузные заболевания соединительной ткани и микрокристаллические артриты, некоторые сопутствующие болезни встречаются чаще, чем в популяции. Такое повышение их частоты может быть связано как с активностью основ-

ного заболевания, так и с проводимой терапией, особенно с применением ГК.

Во-вторых, у пациентов с ВРЗ профилактические мероприятия зачастую проводятся в меньшем объеме, чем в общей популяции, поскольку внимание врачей сосредоточено в первую очередь на ревматической патологии. Например, женщины реже подвергаются скринингу для выявления рака молочной железы, хотя это заболевание при ВРЗ встречается с той же частотой, что и в общей популяции.

В-третьих, коморбидные заболевания могут повлиять на исход РА. Так, у больных РА с ожирением активность болезни контролируется хуже, чем у пациентов с нормальной массой тела, независимо от проводимой терапии.

Эксперты выделяют *шесть основных видов сопутствующей патологии*, на которые следует обращать особое внимание при ведении больных с ВРЗ. Это кардиоваскулярные заболевания, злокачественные новообразования, инфекции, болезни желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), остеопороз и депрессия. Ревматологу, который курирует пациента, необходимо своевременно выявлять и регистрировать информацию, связанную с коморбидными нарушениями. Обычно сам ревматолог не занимается лечением сопутствующих заболеваний, но он должен поддерживать связь с врачами соответствующих специальностей, чтобы обеспечить оказание адекватной медицинской помощи. В скрининге коморбидных заболеваний участвуют врачи, медицинские сестры, а также сами пациенты, которые могут заполнять соответствующие опросники и включаться в программы самопомощи.

Не реже 1 раза в 5 лет должно проводиться стандартное обследование пациента для выявления и регистрации сопутствующей патологии. Эксперты определили следующий объем информации, которая должна быть отражена в медицинской документации для каждого больного по каждому из шести основных классов коморбидных заболеваний.

Сердечно-сосудистые заболевания. 1. Наличие в анамнезе инфаркта миокарда, стенокардии, стентирования, инсульта, преходящего нарушения мозгового кровообращения, сердечной недостаточности, патологии артерий нижних конечностей. 2. Кардиоваскулярные факторы риска, включая курение, индекс массы тела, артериальную гипертензию, гиперхолестеринемию, почечную недостаточность, оценку кардиоваскулярного риска по шкале SCORE (Systematic COronary Risk Evaluation). 3. Лечение, которое проводится по поводу кардиоваскулярных нарушений, включая антигипертензивную терапию, дезагреганты, лечение по поводу сахарного диабета, липидснижающие препараты и антикоагулянты.

Злокачественные новообразования. 4. Наличие злокачественных новообразований в анамнезе. 5. Результаты скрининговых исследований для выявления онкологической патологии, включая маммографию, консультацию дерматолога, анализ кала на скрытую кровь, колоноскопию, мазок из цервикального канала и факторы риска онкологических заболеваний (семейный анамнез рака молочной железы или толстой кишки, наличие в анамнезе воспалительных заболеваний кишечника).

Инфекции. 6. Наличие туберкулеза в анамнезе, наличие вакцинации против туберкулеза, результаты пробы Манту и квантиферонового теста. 7. Наличие в анамнезе серьезных инфекций, оппортунистических инфекций, хронических

вирусных инфекций. 8. Вакцинации, в том числе против гриппа, стрептококковой пневмонии, *herpes zoster*, вируса папилломы человека, дифтерии, столбняка, гепатита В.

Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки.

9. Указания в анамнезе на язвенную болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, подтвержденную при гастроскопии. 10. Факторы риска язвенной болезни, включая возраст старше 65 лет, прием ингибиторов протонной помпы, наличие в анамнезе осложненной язвы, инфекции *Helicobacter pylori*, лечение аспирином, НПВП, ГК, антикоагулянтами.

Остеопороз. 11. Наличие остеопоротических переломов в анамнезе. 12. Факторы риска остеопороза, включая индекс массы тела <19, недостаточную физическую активность, лечение ГК, употребление алкоголя, семейный анамнез перелома шейки бедра, наличие вторичного остеопороза, данные денситометрии и результаты оценки риска перелома по FRAX. 13. Проводимое или предшествующее лечение по поводу остеопороза, включая препараты кальция, витамина D, бисфосфонаты, стронция ранелат, ралоксифен, терипаратид и деносумаб.

Депрессия. 14. Наличие депрессии в анамнезе и в настоящее время, результаты скрининга для выявления депрессии. 15. Лечение, которое проводится по поводу депрессии.

Для регистрации указанной информации эксперты предлагают использовать стандартизированную форму, заполнение которой обеспечивает получение соответствующих данных. Наличие указанной информации по каждому пациенту и регулярное ее обновление может способствовать существенному повышению качества медицинской помощи этой категории больных.

Развитие ревматологии на протяжении первых двух десятилетий нынешнего века наглядно демонстрирует, что рутинная клиническая практика не должна ограничиваться оказанием квалифицированной медицинской помощи больным. Она также может служить очень ценным источником информации для научных исследований, позволяющих совершенствовать методы диагностики и лечения ВРЗ. Реализация принципов доказательной медицины требует проведения анализа очень больших выборок, которые могут быть сформированы только объединенными усилиями многих медицинских центров. Такое масштабное объединение возможно лишь при использовании стандартизированного подхода к обследованию больных и унифицированной процедуры регистрации данных.

Основой для создания таких объединенных баз данных может послужить базовый набор, разработанный EULAR для поддержки обсервационных исследований и клинической практики [23]. В него были включены наиболее значимые параметры, определяющие статус больного РА, и центральное место среди них занимают общепринятые показатели воспалительной активности, вошедшие в базовый набор, сформированный в начале 90-х годов экспертами ACR (ООБ, ООВ, боль, ЧБС, ЧПС, оценка функционального статуса, острофазовые показатели). В дальнейшем эти признаки очень активно использовались как в клинических исследованиях, так и в рутинной практике. Однако некоторые из них до настоящего времени не имеют единых общепринятых дефиниций, поэтому могут трактоваться весьма произвольно. В связи с этим в рамках нового базового набора было предложено конкретизировать определения ООБ, оценки боли и ООВ. Эксперты считают, что каждый из этих по-

казателей может оцениваться либо по визуальной аналоговой шкале, либо по числовой рейтинговой шкале.

Ранее широко использовались термины «общая оценка состояния здоровья больным» и «общая оценка активности болезни больным». Они являются синонимами, и в настоящее время данный показатель принято обозначать как ООБ, он отражает *общую активность болезни, связанную с артритом, на день обследования*. При определении ООБ врач задает следующий вопрос: «Если учесть все неблагоприятные воздействия, которые оказывает на вас артрит, как вы оцениваете его на сегодняшний день?» (от «прекрасно» до «очень плохо»).

Оценка боли должна отражать боль, связанную с артритом, за последнюю неделю. Формулировка вопроса: «Насколько сильную боль, связанную с артритом, вы испытывали за последнюю неделю?» (от «боли не было» до «самая сильная, какую только можно вообразить»).

ООБ (ранее «общая оценка активности болезни врачом») определяет общую активность заболевания, связанную с артритом, на день обследования. Врачу следует ответить на вопрос: «Какова ваша общая оценка активности РА у данного больного на сегодня?». Ответ должен находиться в диапазоне от «прекрасно» до «очень плохо».

Помимо показателей, рекомендованных ранее ACR, в базовый набор EULAR включен ряд других факторов, которые могут повлиять на воспалительную активность, эффективность медикаментозной терапии и прогноз заболевания. Значимость этих факторов была доказана в ряде исследований, а информация о них может иметь как научный, так и практический интерес. К числу таких значимых факторов авторы отнесли возраст, пол, длительность болезни, наличие диагноза РА, подтвержденного ревматологом, индекс массы тела, статус курения, оценку качества жизни по EQ-5D (EuroQoL Five-Dimension Questionnaire WiseSnake), наличие РФ и АЦЦП, наличие эрозий по данным рентгенографии. Рекомендуется также регистрировать проводившуюся ранее терапию БПВП (включая ГИБП, синтетические таргетные и традиционные БПВП), терапию БПВП и ГК на момент обследования, а также наличие или отсутствие основных шести классов коморбидных заболеваний, выделенных рабочей группой EULAR (сердечно-сосудистых заболеваний, злокачественных новообразований, инфекций, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, остеопороза и депрессии).

Авторы позиционируют базовый набор EULAR как минимальный перечень обязательных параметров, которые должны регистрироваться в рамках постмаркетинговых исследований, регистров и в рутинной клинической практике. Широкое использование представленных рекомендаций может способствовать созданию объединенных баз данных, содержащих стандартизированный материал, пригодный для проведения масштабных научных исследований. В то же время повседневные потребности рутинной клинической практики требуют гораздо более детальной оценки и регулярной регистрации большого числа обсуждавшихся выше показателей, характеризующих статус больного РА.

Широкое назначение при РА дорогостоящих лекарственных препаратов, способных вызывать серьезные неблагоприятные реакции, диктует необходимость применения надежных методов, позволяющих оценивать эффективность проводимой терапии. Внедрение в рутинную практи-

ку количественных методов определения воспалительной активности позволило четко сформулировать цель противоревматической терапии и конкретные рекомендации по ведению больных РА. Однако существующие суммарные индексы не всегда позволяют достоверно оценить уровень активности заболевания, поскольку они могут существенно повышаться под влиянием нарушений, не имеющих непосредственной связи с хроническим воспалением. К их числу следует отнести в первую очередь наличие невропатической боли и коморбидных заболеваний. Эти факторы необходимо учитывать как при определении уровня воспалительной активности, так и при выборе тактики лечения. Поэтому план обследования больного РА обязательно должен включать регулярный скрининг коморбидных заболеваний и невропатической боли. Современные рекомендации также предусматривают необходимость стандартизированной

регистрации результатов такого скрининга, своевременного обновления этой информации и адекватной коррекции выявленных изменений с привлечением соответствующих специалистов.

Следует отметить, что традиционный порядок ведения медицинской документации на бумажных носителях уже не соответствует современным требованиям. Сбор и регистрация указанных материалов в рутинной практике без применения компьютерных технологий — трудоемкая процедура. В то же время разработка и внедрение соответствующего программного обеспечения может во многом автоматизировать этот процесс. Такой подход позволяет не только решить задачу комплексной оценки статуса больного в реальной клинической практике, но и создать современные базы данных для крупных научных исследований, не повышая нагрузку на практических врачей.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Зинчук ИЮ, Амирджанова ВН. Социальное бремя ревматоидного артрита. Научно-практическая ревматология. 2014;52(3):331-5. [Zinchuk IYu, Amirdzhanova VN. Social burden of rheumatoid arthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(3):331-5. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-331-335
2. Насонов ЕЛ, Лиля АМ. Ингибиторы Янус-киназы при иммуновоспалительных 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
3. Насонов ЕЛ, Олюнин ЮА, Лиля АМ. Ревматоидный артрит: проблемы ремиссии и резистентности к терапии. Научно-практическая ревматология. 2018;56(3):263-71. [Nasonov EL, Olyunin YuA, Lila AM. Rheumatoid arthritis: the problems of remission and therapy resistance. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(3):263-71. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2018-263-271
4. Олюнин ЮА. Оценка боли при ревматоидном артрите. Практическая значимость. Современная ревматология. 2019;13(1):121-8. [Olyunin YuA. Assessment of pain in rheumatoid arthritis. Practical significance. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2019;13(1):121-8. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2019-1-121-128
5. Smolen JS, Landewe RBM, Bijlsma JWJ, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update. *Ann Rheum Dis*. 2020 Jan 22. pii: annrheumdis-2019-216655. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-216655 [Epub ahead of print].
6. England BR, Tiong BK, Bergman MJ, et al. 2019 Update of the American College of Rheumatology Recommended Rheumatoid Arthritis Disease Activity Measures. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2019 Dec;71(12):1540-55. doi: 10.1002/acr.24042
7. Olofsson T, Söderling JK, Güle A, et al. Patient-Reported Outcomes Are More Important Than Objective Inflammatory Markers for Sick Leave in Biologics-Treated Patients With Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2018 Nov;70(11):1712-6. doi: 10.1002/acr.23619
8. Rydholm M, Wikström I, Hagel S, et al. The Relation Between Disease Activity, Patient-Reported Outcomes, and Grip Force Over Time in Early Rheumatoid Arthritis. *ACR Open Rheumatol*. 2019 Aug 19;1(8):507-15. doi: 10.1002/acr.2.11062
9. Liff MH, Hoff M, Fremo T, et al. Cardiorespiratory fitness in patients with rheumatoid arthritis is associated with the patient global assessment but not with objective measurements of disease activity. *RMD Open*. 2019 Apr 20;5(1):e000912. doi: 10.1136/rmdopen-2019-000912
10. Sokka T, Abelson B, Pincus T. Mortality in rheumatoid arthritis: 2008 update. *Clin Exp Rheumatol*. 2008 Sep-Oct;26(5 Suppl 51):S35-61.
11. Challa DNV, Crowson CS, Davis JM 3rd. The Patient Global Assessment of Disease Activity in Rheumatoid Arthritis: Identification of Underlying Latent Factors. *Rheumatol Ther*. 2017 Jun;4(1):201-8. doi: 10.1007/s40744-017-0063-5
12. Molenaar ET, Voskuyl AE, Dinant HJ, et al. Progression of radiologic damage in patients with rheumatoid arthritis in clinical remission. *Arthritis Rheum*. 2004 Jan;50(1):36-42.
13. Markusse IM, Dirven L, Gerards AH, et al. Disease flares in rheumatoid arthritis are associated with joint damage progression and disability: 10-year results from the BeSt study. *Arthritis Res Ther*. 2015 Aug 31;17:232. doi: 10.1186/s13075-015-0730-2
14. Bechman K, Tweehuysen L, Garrood T, et al. Flares in Rheumatoid Arthritis Patients with Low Disease Activity: Predictability and Association with Worse Clinical Outcomes. *J Rheumatol*. 2018 Nov;45(11):1515-21. doi: 10.3899/jrheum.171375
15. McWilliams DF, Rahman S, James RJE, et al. Disease activity flares and pain flares in an early rheumatoid arthritis inception cohort: characteristics, antecedents and sequelae. *BMC Rheumatol*. 2019 Nov 18;3:49. doi: 10.1186/s41927-019-0100-9
16. Каратеев АЕ, Насонов ЕЛ. Хроническая боль и центральная сенситизация при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях: патогенез, клинические проявления, возможность применения таргетных базисных противовоспалительных препаратов. Научно-практическая ревматология. 2019;57(2):197-209. [Karateev AE, Nasonov EL. Chronic pain and central sensitization in immuno-inflammatory rheumatic diseases: pathogenesis, clinical manifestations, the possibility of using targeted disease modifying antirheumatic drugs. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2019;57(2):197-209. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2019-197-209
17. Филатова ЕС, Туровская ЕФ, Алексеева ЛИ и др. Анализ патогенетических механизмов хронической суставной боли у больных ревматоидным артритом и остеоартрозом коленных суставов. Научно-практическая ревматология. 2014;52(6):631-5. [Filatova ES, Turovskaya EF, Alekseeva LI, et al. Analysis of the pathogenetic mechanisms of chronic joint pain in patients with rheumatoid arthritis and knee osteoarthritis.

Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = *Rheumatology Science and Practice*.

2014;52(6):631-5. (In Russ.)). doi: 10.14412/1995-4484-2014-631-635

18. Noda K, Tajima M, Oto Y, et al. How do neuropathic pain-like symptoms affect health-related quality of life among patients with rheumatoid arthritis?: A comparison of multiple pain-related parameters. *Mod Rheumatol*. 2019 Aug 9;1-7. doi: 10.1080/14397595.2019.1650462 [Epub ahead of print].

19. Luque Ramos A, Redeker I, Hoffmann F, et al. Comorbidities in Patients with Rheumatoid Arthritis and Their Association with Patient-reported Outcomes: Results of Claims Data Linked to Questionnaire Survey. *J Rheumatol*. 2019 Jun;46(6):564-71. doi: 10.3899/jrheum.180668

20. Лила АМ, Гордеев АВ, Олюнин ЮА,

Галушко ЕА. Мультиморбидность в ревматологии. От комплексной оценки болезни — к оценке комплекса болезней. Современная ревматология. 2019;13(3):4-9. [Lila AM, Gordeev AV, Olyunin YuA, Galushko EA. Multimorbidity in rheumatology. From comprehensive assessment of disease to evaluation of a set of diseases. *Sovremennaya revmatologiya* = *Modern Rheumatology Journal*. 2019;13(3):4-9. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2019-3-4-9

21. Абрамкин АА, Лисицына ТА, Вельтишев ДЮ и др. Факторы, влияющие на эффективность терапии у больных ревматоидным артритом: роль коморбидной психической и соматической патологии. Научно-практическая ревматология. 2018;56(4):439-48.

[Abramkin AA, Lisitsyna TA, Vel'tishchev DYU, et al. Factors influencing the efficiency of

therapy in patients with rheumatoid arthritis: the role of comorbid mental and somatic diseases. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya* = *Rheumatology Science and Practice*. 2018; 56(4):439-48. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2018-439-48

22. Baillet A, Gossec L, Carmona L, et al. Points to consider for reporting, screening for and preventing selected comorbidities in chronic inflammatory rheumatic diseases in daily practice: a EULAR initiative. *Ann Rheum Dis*. 2016 Jun;75(6):965-73.

doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209233

23. Radner H, Chatzidionysiou K, Nikiphorou E, et al. 2017 EULAR recommendations for a core data set to support observational research and clinical care in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2018 Apr;77(4):476-9. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-212256

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

20.03.2020/26.04.2020/29.04.2020

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

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

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

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

Олюнин Ю.А. <https://orcid.org/0000-0002-8665-7980>

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

Дифференциальная диагностика при поражении суставов и позвоночника

Чичасова Н.В.^{1,2}

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

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

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

В лекции отражены основные подходы к дифференциальной диагностике при ревматических заболеваниях. Освещены ключевые вопросы, на которые следует ответить при первичном осмотре пациента. Приведены важнейшие признаки, позволяющие выявить тяжелые, подчас urgentные неревматические заболевания. Описаны боль различного характера и интенсивности и наиболее частые варианты острого или хронического начала моно-, олиго- или полиартрита. Дано определение артралгий, подозрительных на развитие ревматоидного артрита, предложенное EULAR в 2016 г. Представлены признаки, указывающие на воспалительный характер боли в спине при подозрении на спондилоартрит (SpA), а также двухэтапная стратегия диагностики аксиального SpA. Уделено внимание семиотике суставного поражения и внесуставных проявлений при различных ревматических заболеваниях. Приведен краткий алгоритм дифференциально-диагностического поиска при боли в суставах.

Ключевые слова: артралгии; артриты; периартриты; системные проявления; алгоритм дифференциальной диагностики.

Контакты: Наталья Владимировна Чичасова; kafedrarheum@yandex.ru

Для ссылки: Чичасова НВ. Дифференциальная диагностика при поражении суставов и позвоночника. Современная ревматология. 2020;14(2):14–19. DOI: 10.14412/1996-7012-2020-2-14-19

Differential diagnosis in joint and spine damages

Chichasova N.V.^{1,2}

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

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

The lecture covers main approaches to differential diagnosis in rheumatic diseases. It highlights the key questions that should be answered at the primary examination of the patient. The most important signs that can identify severe, sometimes urgent nonrheumatic diseases are presented. The author describes pain of different patterns and intensity and the most common variants of acute or chronic onset of mono-, oligo-, or polyarthritis. The 2016 European League Against Rheumatism (EULAR) definition of arthralgia suspicious for the development of rheumatoid arthritis is given. The lecture presents the signs indicating the inflammatory nature of back pain in cases of suspected spondyloarthritis (SpA), as well as a two-step diagnostic strategy for axial SpA. Attention is paid to the semiotics of joint damage and extra-articular manifestations in various rheumatic diseases. A brief algorithm for a differential diagnostic search for joint pain is given.

Keywords: arthralgia; arthritis; periartthritis; systemic manifestations; differential diagnostic algorithm.

Contact: Natalia Vladimirovna Chichasova; kafedrarheum@yandex.ru

For reference: Chichasova NV. Differential diagnosis in joint and spine injuries. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2020;14(2):14–19. DOI: 10/14412/1996-7012-2020-2-14-19

Заболевания опорно-двигательного аппарата широко распространены в популяции и занимают ведущее место среди причин обращения к врачам. Самым частым симптомом является боль. Пациента с болью могут направить к специалистам разного профиля (терапевту, хирургу, травматологу, ортопеду, неврологу) и нередко в последнюю очередь – к ревматологу. Возможно, с этим связаны подчас запоздалая диагностика и, соответственно, задержка с назначением адекватной терапии. Для более быстрого проведения дифференциально-диагностического поиска необходимо правильно оценивать основные проявления заболеваний опорно-двигательного аппарата.

При первом обращении пациента с болью в периферических суставах или в области позвоночника врач должен ответить на следующие *ключевые вопросы*:

– является ли болевой синдром симптомом ревматического заболевания или связан с другой патологией (инфекционной, онкологической, эндокринной и т. д.)?

– носит поражение воспалительный или невоспалительный (травма, дисплазии) характер?

– имеется ли поражение сустава (например, артрит) или изменения локализируются в периартикулярных тканях (теносиновиит, бурсит), есть ли энтезопатии?

– есть ли подозрение на развитие хронического воспалительного заболевания суставов, например ревматоидного артрита (РА)?

Признаки («красные флаги»), позволяющие заподозрить, что имеющийся у больного симптомокомплекс не относится к проявлениям ревматического заболевания, представлены в табл. 1.

Л Е К Ц И И / L E C T U R E S

Таблица 1. «Красные флаги» при боли в структурах опорно-двигательного аппарата

Table 1. Red flags for pain in the structures of the locomotor system

Признак	Возможная причина
Похудание, субфебрилитет	Паранеопластический процесс, инфекционные заболевания
Туберкулез в анамнезе, прием ГК	Активация латентного туберкулеза
Лихорадка в сочетании с поражением внутренних органов и систем	Помимо ревматической патологии, паранеопластический процесс, сепсис
Пульсирующая, приступообразная боль	Почечная колика, печеночная колика, расслаивающая аневризма аорты
Ночная боль	Неврологические заболевания, паранеопластический процесс, ревматическая полимиалгия
Моноартрит в сочетании с лихорадкой и гиперемией	Септический артрит
Прием ГК в анамнезе, недавняя травма	Остеопороз с травматическим переломом

Примечание. ГК — глюкокортикоиды.

Note. GCs — glucocorticoids.

Таблица 2. Наиболее частые причины острого начала суставного поражения

Table 2. The most common causes of acute onset of joint damage

Острый моноартрит	Острый олигоартрит	Острый полиартрит
Септический артрит	Пара-/постинфекционный артрит	Острая ревматическая лихорадка
Подагра	Реактивные артриты	Острый саркоидоз
Пирофосфатная артропатия	СпА	РА (редко)
Посттравматический артрит		

Таблица 3. Наиболее частые причины хронического начала поражения суставов

Table 3. The most common causes of chronic onset of joint damage

Хронический моноартрит	Хронический олигоартрит	Хронический полиартрит
Туберкулезный артрит	ЮХА, РА	ЮХА, РА
ЮХА, РА (редко)	ДБСТ	ДБСТ
Реактивный артрит	СпА	СпА
СпА		

Примечание. ЮХА — ювенильный хронический артрит.

Note. JCA — juvenile chronic arthritis.

После исключения неревматических заболеваний необходимо оценить *характер начала симптомов*: острое, подострое, хроническое; интенсивность боли (слабая, умеренная, сильная); связь с движением и иррадиацию боли; время усиления боли (утро, ночь, вечер); уточнить наличие провоцирующего фактора (диетический, климатический, психологический, инфекционный, профессиональный). В табл. 2 и 3 представлены наиболее частые варианты острого или хронического начала моно-, олиго- и полиартрита. Связь с движением может указывать на поражение периапартулярных тканей.

Необходимо помнить, что при поражении тазобедренного сустава боль может иррадиировать в область коленного сустава, поэтому при жалобах пациента на боль в коленном суставе и отсутствии объективных признаков поражения (деформация, деформация, болезненность при пальпа-

ции) следует оценить состояние тазобедренного сустава. Интенсивность боли не имеет большого диагностического значения, но ее оценка помогает установить диагноз при сопоставлении с другими факторами: например, острое начало моноартрита при наличии провоцирующего диетического фактора и высокая интенсивность боли в сочетании с гиперемией в области сустава заставляют предположить в первую очередь кристаллическую артропатию.

Важно оценить *время максимума боли*: ночная боль может свидетельствовать о наличии ревматической полимиалгии или невропатической боли, усиление скованности и боли под утро — о спондилоартрите (СпА) и входит в понятие «воспалительная боль в спине».

Увеличение выраженности скованности и боли в суставах утром характерно для РА и для дебюта диффузных болезней соединительной ткани (ДБСТ). Наличие «стартовой» боли при ограниченном суставном синдроме, как и нарастание боли при физической нагрузке, указывает на остеоартрит (ОА).

Особенно трудна диагностика на самых ранних этапах заболевания, когда клинические признаки воспаления практически отсутствуют, а больной жалуется только на боль в суставах. В 2016 г. EULAR (European League Against Rheumatism) было дано *определение артралгий, подозрительных на развитие РА* [1]. Выделены параметры, которые

Таблица 4. Чувствительность и специфичность наличия артралгий как фактора риска РА при экспертизе клинически подозрительных артралгий
Table 4. Sensitivity and specificity of the presence of arthralgias as a risk factor for RA at examination of clinically suspicious arthralgias

Число выявленных параметров	Чувствительность, %	Специфичность, %
≥1	100	14,1
≥2	98,4	53,8
≥3	90,2	74,4
≥4	70,5	93,6
≥5	32,8	100
≥6	16,4	100
7	1,6	100

должны быть у больного с артралгиями без клинической картины артрита и при отсутствии других заболеваний или причин для артралгий. Оценка этих признаков занимает всего несколько минут.

Данные анамнеза:

- 1) недавнее начало симптомов (<1 года);
- 2) локализация симптомов в пястно-фаланговых суставах;
- 3) длительность утренней скованности ≥60 мин;
- 4) наибольшая выраженность в утренние часы;
- 5) наличие родственника первой степени родства, страдающего РА.

Результаты объективного обследования:

- 1) затруднение при сжатии кисти в кулак;

2) положительный симптом сжатия кисти.

После статистической обработки данных, полученных в когорте больных с ранним недифференцированным поражением суставов, было показано, что если у пациента набирается 4 балла, то риск развития РА очень высок, а если 5–7 баллов, то со 100% уверенностью следует ожидать развития РА (табл. 4). Всех больных с наличием 4–7 позитивных ответов следует немедленно направлять к ревматологу.

В случаях, когда у больного уже выявляется артрит, но оценка клинической картины, результатов лабораторного и инструментального исследований не позволяет подтвердить диагноз РА, врач общей практики должен использовать модифицированные критерии Р. Emery и соавт. (2002) [2], позволяющие заподозрить РА.

Для выявления больных с подозрением на СпА необходимо знать основные *признаки, указывающие на воспалительный характер боли в спине:*

- возраст <45 лет;
- длительность боли >3 мес;
- постепенное начало;
- утренняя скованность >30 мин;
- улучшение при физической нагрузке;
- отсутствие улучшения в покое;
- пробуждение от боли, особенно во второй половине ночи, и уменьшение боли при вставании с постели;
- перемежающаяся боль в ягодичах.

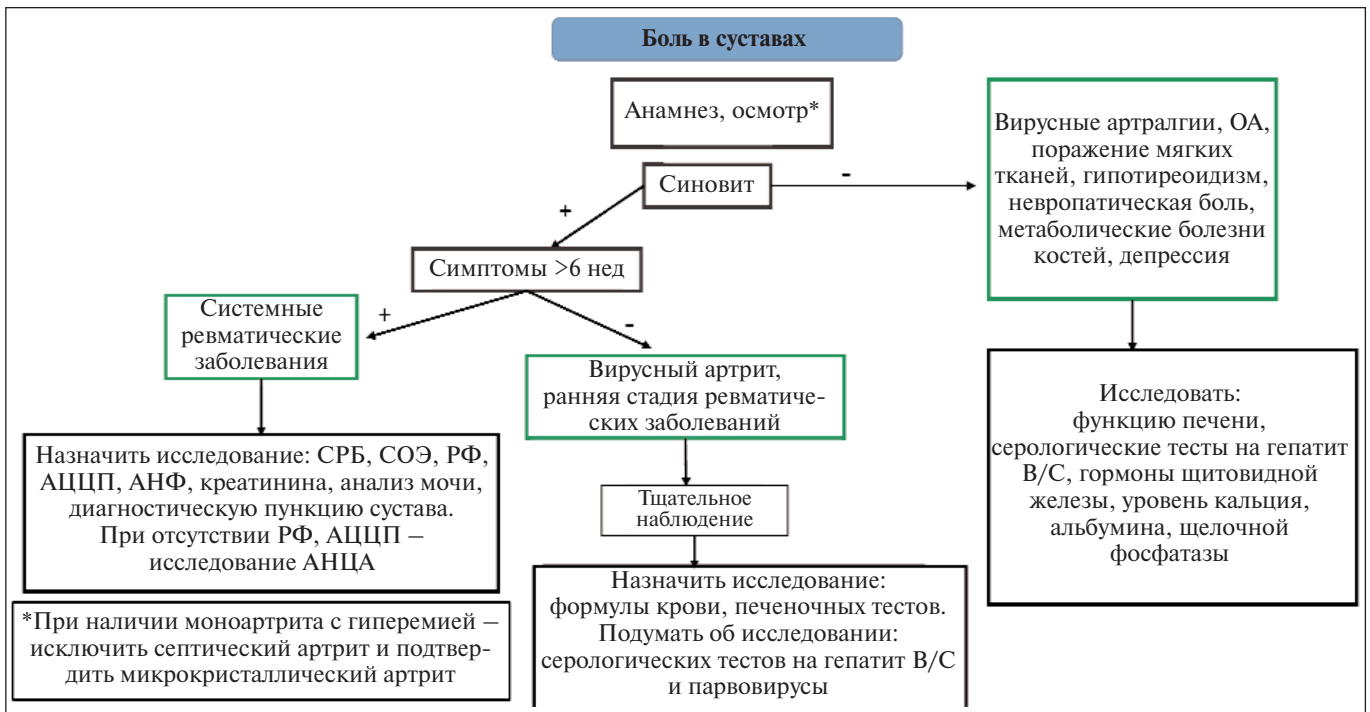


Рис. 1. Краткий дифференциально-диагностический алгоритм при боли в суставах. АНЦА – антинейтрофильные цитоплазматические антитела

Fig. 1. Brief differential diagnostic algorithm for joint pain. ANCA – antineutrophil cytoplasmic antibodies



Рис. 2. Проявления поражения опорно-двигательного аппарата при синдроме гипермобильности: а — пассивное тыльное сгибание мизинца $>90^\circ$; б — возможность пассивного прижатия I пальца к сгибателям предплечья; в — переразгибание в коленном суставе $>10^\circ$; г — переразгибание в локтевом суставе $>10^\circ$; д — возможность касания пола ладонями при переднем сгибании туловища; е — поражение позвоночника

Fig. 2. Manifestations of the locomotor system in hypermobility syndrome: а — passive dorsiflexion of the little finger $>90^\circ$; б — the possibility of passive thumb pressure to the forearm flexors; в — overextension of the knee joint $>10^\circ$; г — overextension of the elbow joint $>10^\circ$; е — the ability to touch the floor with the palms of the hands during forward bending of the trunk; ф — spine damage

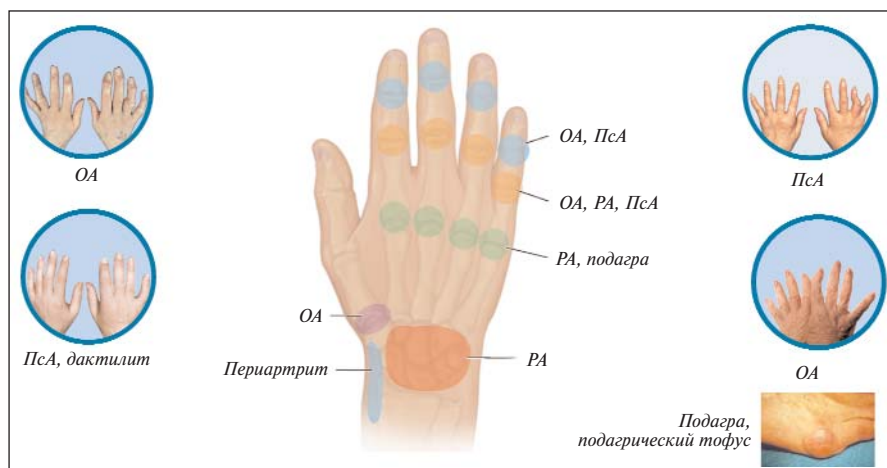


Рис. 3. Семиотика суставного поражения. PsA — псориатический артрит
Fig. 3. Semiotics of joint damage. PsA — psoriatic arthritis

В 2013 г. сотрудниками ревматологического центра в г. Бохум (Германия) под руководством профессора А. Браун [3] предложена *двухэтапная стратегия диагностики аксиального СпА*, в соответствии с которой больному в возрасте до 45 лет с хронической болью в спине следует задать всего три вопроса: 1) есть ли двусторонняя боль в ягодицах? 2) есть ли улучшение при движении? 3) есть ли

периостальных), лимфаденопатии, увеличения размеров внутренних органов, изменений в области глаз, неврологических проявлений (онемение, парестезии, нарушения чувствительности, парезы, дизартрия, нарушение речи, состояние сознания, дезориентация в пространстве, амнезия, частичная потеря памяти и др.). Некоторые варианты внесуставных проявлений, характерных для различных ревматиче-

псориаз? Больного нужно направить к ревматологу при наличии 2—3 положительных ответов, а также при наличии 1 положительного ответа в сочетании с позитивным результатом теста на HLA-B27.

Таким образом, больных с подозрением на РА и СпА можно выявить даже при отсутствии развернутой клинической картины.

На рис. 1 представлен *алгоритм дифференциально-диагностического поиска*. Хотя этот алгоритм не может охватить все возможные ситуации, он служит основой для организации процесса диагностики. Необходимо помнить о *синдроме гипермобильности* (рис. 2), который проявляется артралгиями, дорсалгиями. Как правило, боль в области структур опорно-двигательного аппарата у пациентов с синдромом гипермобильности возникает в молодом возрасте, нередко сопровождается висцероптозом, пролапсом митрального клапана, сколиозом и плоскостопием, возможны привычные вывихи суставов.

Когда уже есть признаки воспалительного поражения опорно-двигательного аппарата, для установления диагноза необходимо оценить *семиотику суставного поражения* (симметричная или несимметричная локализация поражения, наличие дактилита; рис. 3) и внесуставных проявлений (конституциональные изменения, поражение внутренних органов и систем), назначить скрининговое лабораторное (определение СОЭ, СРБ, ревматоидного фактора — РФ, антител к циклическому цитруллинированному пептиду — АЦЦП, анти-нуклеарного фактора — АНФ) и инструментальное (рентгенологическое) исследования.

Семиотика внесуставных проявлений весьма разнообразна, поэтому пациент с подозрением на ревматическую патологию должен быть осмотрен полностью: волосистая часть головы, кожа, слизистые оболочки, ногти, половые органы, область ануса. Оценивается наличие или отсутствие узловатых образований (в том числе

ЛЕКЦИИ / LECTURES

ских заболеваний, представлены в табл. 5. Конечно, это не полный перечень возможных изменений, а только наиболее часто встречающиеся и имеющие значение для определения нозологической формы.

Общеконституциональные проявления могут наблюдаться практически при всех ревматических заболеваниях, за исключением ОА. Безболезненные язвы слизистых оболочек (обычно рта) могут быть проявлением реактивного артрита либо побочного действия лекарственной терапии, а болезненные язвы слизистой оболочки полости рта и в области половых органов характерны для болезни Бехчета, энантема встречается при системной красной волчанке (СКВ). Поражение глаз также имеет особенности при разных заболеваниях. Для РА характерно развитие эписклерита или ирита, для анкилозирующего спондилита — иридоциклита или острого переднего увеита, для реактивных артритов — конъюнктивита. Выявление темного пятна в склере глаза заставляет подумать об охронозе и назначить дополнительное обследование (попросить больного поставить баночку с мочой в светлом месте; при потемнении мочи на свету можно устанавливать диагноз и начинать лечение). В области ногтей можно обнаружить дигитальные некрозы (РА), симптом «наперстка» (ПсА), гипертрофическую остеоартропатию (идиопатическая или при патологии легких). На коже можно увидеть различную сыпь, связанную с ДБСТ, системными васкулитами, РА, псориазом, телеангиэктазией при системной склеродермии (ССД), периорбитальный отек при дерматомиозите (ДМ).

В любом случае у каждого пациента с ранним артритом, направленного к ревматологу, следует оценить предикторы персистенции активности болезни, определив число припухших и болезненных суставов, СОЭ, уровень СРБ, РФ, АЦЦП, АНФ и выполнив рентгенографию мелких суставов кистей и стоп.

Таблица 5. Внесуставные проявления при ревматических заболеваниях
Table 5. Extra-articular manifestations in rheumatic diseases

Признак	Предполагаемое заболевание
Боль в животе	Узелковый полиартериит
Спонтанные аборт	Антифосфолипидный синдром
Алопеция	СКВ, ятрогения
Поражение кожи	ДБСТ, псориаз
Кальциноз	ДМ/ПМ, ССД
Поражение ЦНС	СКВ
Диарея, уретрит	Реактивный артрит
Энтезит	СпА
Тромбоз глубоких вен	Антифосфолипидный синдром
Дисфагия	ССД
Мигрень	СКВ, гигантоклеточный артериит
Гемолиз	СКВ
Артериальная гипертензия	СКВ, системные васкулиты
Мононеврит	Узелковый полиартериит, РА
Периферическая невропатия	Узелковый полиартериит, РА
Перикардит	СКВ, РА
Плеврит	СКВ, РА
Пневмонит	СКВ
Феномен Рейно	ДБСТ, РА, синдром Шёгрена
Протеинурия	СКВ, РА, ятрогения
Тромбоцитопения, лейкопения, анемия	СКВ, ятрогения
Мышечная слабость	ДМ/ПМ
Мышечная боль без слабости	Ревматическая полимиалгия
Пурпура	СКВ, системные васкулиты
Дигитальные некрозы	РА
Узловатая эритема	Идиопатическая, ОРЛ, саркоидоз
Мигрирующая эритема	Лайм-боррелиоз
Подкожные узлы	РА, подагра
Гепато-/спленоmegалия	Синдром Фелти, болезнь Стилла взрослых

Примечание. ОРЛ — острая ревматическая лихорадка; ПМ — полимиозит.

Note. ARF — acute rheumatic fever; PM — polymyositis.

1. Van Steenberghe H, Aletaha D, Bevaart-van Voorde L, et al. EULAR definition of arthralgia suspicious for progression to rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2017 Mar;76(3):491-6. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209846. Epub 2016 Oct 6.
2. Emery P, Breedveld F, Dougados M, et al. Early referral recommendation for newly diagnosed rheumatoid arthritis: evidence based development of a clinical guide. *Ann Rheum Dis*. 2002 Apr;61(4):290-7.
3. Braun A, Gnann H, Sarabasi E, et al. Optimizing the identification of patients with axial spondyloarthritis in primary care — the case for a two-step strategy combining the most relevant clinical items with HLA B27. *Rheumatology (Oxford)*. 2013 Aug;52(8):1418-24. doi: 10.1093/rheumatology/ket115. Epub 2013 Apr 4.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

10.03.2020/15.04.2020/23.04.2020

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Автор принимал участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена автором.

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest.

The author is solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. The author has participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by the author.

Чичасова Н.В. <https://orcid.org/0000-0001-8051-8659>

Динамика субпопуляций лимфоцитов, CD4+CD25+CD127- Т-регуляторных клеток у больных ревматоидным артритом на фоне терапии биоаналогом ритуксимаба (Ацеллбия)

Авдеева А.С.¹, Рубцов Ю.П.², Черкасова М.В.¹, Насонов Е.Л.^{1,3}

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

²лаборатория биокатализа ФГБУН «Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова Российской академии наук» Минобрнауки России, Москва; ³ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

¹Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; ²Россия, 117997, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 16/10;

³Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

Цель исследования — оценка влияния биоаналога ритуксимаба (РТМ, Ацеллбия) на содержание CD3+, CD3+CD4+, CD3+CD8+, CD16+CD56+, CD19+, CD4+CD25+CD127- лимфоцитов в периферической крови пациентов с ревматоидным артритом (РА).

Пациенты и методы. Обследовано 20 больных РА, получивших по 2 инфузии РТМ в суммарной дозе 1200 мг. Уровень СРБ, IgM ревматоидного фактора, IgG, IgM, IgA определялся нефелометрическим методом. Относительное и абсолютное содержание CD3+, CD3+CD4+, CD3+CD8+, CD16+CD56+, CD19+, CD4+CD25+CD127- Т-регуляторных клеток (Т-рег) — методом многоцветной проточной цитофлуориметрии.

Результаты и обсуждение. К 24-й неделе терапии РТМ хороший/удовлетворительный эффект по критериям EULAR отмечался у 17 (85%) пациентов; ремиссия по DAS28 — у 4 (20%), ремиссия по SDAI — у 2 (10%). Применение РТМ сопровождалось достоверным повышением относительного содержания CD4+CD25+CD127-Т-лимфоцитов, медиана которого через 12 и 24 нед после начала терапии увеличилась с 6,8 [5,2; 7,6] % до 7,3 [6,1; 8,3] и 6,97 [6,4; 8,2] % соответственно ($p < 0,05$). Отмечалась тенденция к повышению абсолютного содержания Т-рег в периферическом кровотоке через 12 нед после первой инфузии препарата (до 0,05 [0,04; 0,075] $\cdot 10^9/л$; $p = 0,05$). Среди пациентов, достигших ремиссии/низкой активности заболевания по SDAI к 24-й неделе наблюдения, исходное относительное содержание Т-рег было значимо выше — 7,35 [6,8; 7,97] % по сравнению с группой больных с умеренной активностью патологического процесса — 5,8 [4,3; 7,22] %; $p < 0,05$.

Заключение. Применение биоаналога РТМ сопровождается развитием полной деплеции CD19+ лимфоцитов, повышением числа CD3+ и CD3+CD4+ лимфоцитов, а также Т-рег. Большее исходное количество CD4+CD25+CD127- лимфоцитов ассоциируется с более высокой эффективностью терапии РТМ.

Ключевые слова: ревматоидный артрит; анти-В-клеточная терапия; биоаналог ритуксимаба.

Контакты: Анастасия Сергеевна Авдеева; 9056249400@mail.ru

Для ссылки: Авдеева АС, Рубцов ЮП, Черкасова МВ, Насонов ЕЛ. Динамика субпопуляций лимфоцитов, CD4+CD25+CD127-Т-регуляторных клеток у больных ревматоидным артритом на фоне терапии биоаналогом ритуксимаба (Ацеллбия). Современная ревматология. 2020;14(2):20–26. DOI: 10.14412/1996-7012-2020-2-20-26

Dynamics of lymphocyte subpopulations, CD4+CD25+CD127- T regulatory cells in patients with rheumatoid arthritis during therapy with the rituximab biosimilar Acellbia

Avdeeva A.S.¹, Rubtsov Yu.P.², Cherkasova M.V.¹, Nasonov E.L.^{1,3}

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow; ²Laboratory of Biocatalysis, Academicians M.M. Shemyakin and Yu.A. Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry, Russian Academy of Sciences, Ministry of Education and Science of Russia, Moscow; ³I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow

¹34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia; ²16/10, Miklukho-Maklai St., Moscow 117997, Russia;

³8, Trubetskaya St., Build. 2, Moscow 119991, Russia

Objective: to evaluate the effect of the rituximab (RTM) biosimilar Acellbia on the peripheral blood levels of CD3+, CD3+CD4+, CD3+CD8+, CD16+CD56+, CD19+, and CD4+CD25+CD127- lymphocytes in patients with rheumatoid arthritis (RA).

Patients and methods. Examinations were made in 20 RA patients who received 2 RTM infusions at a total dose of 1200 mg. The levels of C-reactive protein, IgM rheumatoid factor, IgG, IgM, and IgA were measured by a nephelometric method. The relative and absolute contents of CD3+, CD3+CD4+, CD3+CD8+, CD16+CD56+, CD19+, CD4+CD25+CD127- T regulatory cells (Tregs) were estimated by multicolor flow cytometry.

Results and discussion. At week 24 of RTM therapy, there was a good/satisfactory effect according to EULAR criteria in 17 (85%) patients; DAS28 remission in 4 (20%), and SDAI remission in 2 (10%). The use of RTM was accompanied by a significant increase in the relative con-

tent of CD4+CD25+CD127- T lymphocytes, the median of which at weeks 12 and 24 after therapy initiation increased from 6.8 [5.2; 7.6]% to 7.3 [6.1; 8.3] and 6.97 [6.4; 8.2]%, respectively ($p < 0.05$). The absolute peripheral blood count of Tregs tended to increase at weeks 12 after the first infusion of the drug (up to 0.05 [0.04; 0.075] · 10⁹/l; $p = 0.05$). At week 24 follow-up, the patients who achieved SDAI remission/low disease activity had significantly higher baseline relative Tregs levels (7.35 [6.8; 7.97]% than those with the moderate activity of the pathological process (5.8 [4.3; 7.22] %; $p < 0.05$).

Conclusion. The use of the RTM biosimilar is accompanied by the development of complete depletion of CD19+ lymphocytes and by an increase in CD3+ and CD3+CD4+ lymphocytes and Tregs. The larger baseline number of CD4+CD25+CD127- lymphocytes is associated with the higher efficiency of RTM therapy.

Keywords: rheumatoid arthritis; anti-B-cell therapy; rituximab biosimilar.

Contact: Anastasia Sergeevna Avdeeva; 9056249400@mail.ru

For reference: Avdeeva AS, Rubtsov YuP, Cherkasova MV, Nasonov EL. Dynamics of lymphocyte subpopulations, CD4+CD25+CD127- T regulatory cells in patients with rheumatoid arthritis during therapy with the rituximab biosimilar Acellbia. *Sovremennaya Revmatologiya*=Modern Rheumatology Journal. 2020;14(2):20–26. DOI: 10.14412/1996-7012-2020-2-20-26

По современным представлениям, ключевую роль в развитии синовиального воспаления и суставной деструкции при ревматоидном артрите (РА) играют активированные CD4+ Т-лимфоциты. Эти клетки распознают аутоантигены, что способствует активации В-лимфоцитов и макрофагов, а также усиливает продукцию цитокинов [1–3]. В настоящее время выделяют несколько субпопуляций эффекторных CD4+ Т-хелперов (Th), которые различаются в зависимости от набора продуцируемых ими цитокинов и спектра клеток-мишеней. При активации специфическим антигеном «наивные» Th-клетки дифференцируются в эффекторные Th1-, Th2-, Th17-лимфоциты, причем направление этой дифференцировки зависит от сигнала, который «наивная» клетка в момент активации Т-клеточного рецептора получает от цитокинов, представленных в ее микроокружении. Негативную регуляцию Th1-, Th2- и Th17-лимфоцитов осуществляют CD4+ регуляторные Т-клетки (T-reg), играющие основную роль в поддержании периферической толерантности к собственным антигенам [4]. Т-рег выполняют ключевую функцию в иммунной системе благодаря подавлению гипериммунного ответа в отношении аутоантигенов, а также кишечных условно-патогенных микроорганизмов [5, 6]. В последние годы получены данные о способности Т-рег подавлять различные иммуновоспалительные реакции в ответ на широкий спектр физиологических и патологических стимулов, включая микроорганизмы, опухолевые клетки, аллогенные трансплантаты, клетки плода [6, 7]. Ведущую роль CD4+CD25+FOXP3+ Т-клеток в контроле иммунологической толерантности к собственным антигенам наглядно иллюстрируют врожденные наследственные заболевания человека, вызываемые мутациями в гене *FOXP3* и проявляющиеся в развитии летального синдрома IPEX (Immunodysregulation, Polyendocrinopathy and Enteropathy, X-Linked), который сопровождается сахарным диабетом 1-го типа, тиреоидитом, тяжелой аллергией и воспалительным поражением кишечника, сочетающимися с цитокиновым штормом [8].

У человека Т-рег относятся к субпопуляции CD4+Foxp3+Т-клеток и отличаются высоким уровнем CD25 и низким уровнем CD127 на поверхности клеток [9–11]. Данные о содержании Т-рег в периферическом кровотоке у пациентов с РА весьма противоречивы. Большинство исследователей наблюдали уменьшение процентного количества (ПК) циркулирующих Т-рег [12–15], в то время как в других работах выявлено его увеличение [16, 17] или отсутствие отличий по этому показателю от здоровых доноров [18–20]. В наших исследованиях было продемонстрировано снижение ПК FoxP3+CD25+ клеток, ПК и абсолютного ко-

личества (абс.) FoxP3+ICOS+ клеток; FoxP3+CD154+ клеток и FoxP3+ CD274+ Т-клеток в периферическом кровотоке пациентов с ранним РА, не получавших базисные противовоспалительные препараты (БПВП) [21].

В современной стратегии терапии РА важное место занимают анти-В-клеточные препараты, основным из которых является ритуксимаб (РТМ). По сравнению с другими генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП) РТМ характеризуется длительной эффективностью одного курса терапии, сохраняющейся в течение 6 мес и более. Результаты рандомизированных плацебоконтролируемых исследований РТМ [22–25], данные национальных регистров [26, 27] свидетельствуют о его высокой клинической эффективности при тяжелом разрывном РА, сопровождающемся резистентностью к синтетическим БПВП и ингибиторам фактора некроза опухоли α (ФНОα), а также при раннем РА. При этом отмечены тенденции к нарастанию клинического эффекта терапии и торможение деструкции суставов на фоне повторных курсов РТМ [28].

Внедрение инновационных ГИБП в клиническую практику, с одной стороны, позволило повысить эффективность терапии и улучшить прогноз у пациентов, страдающих наиболее тяжелыми формами РА, а с другой — привело к кардинальному удорожанию лечения [29]. Снижение стоимости лечения эффективными, но дорогостоящими ГИБП и, как следствие, увеличение доступности инновационной терапии для пациентов, живущих в странах с ограниченными экономическими ресурсами, является приоритетной задачей здравоохранения во всем мире. Эта проблема частично решена благодаря разработке биоаналогов (biosimilars) ГИБП, широкое применение которых в клинической практике стало возможным после окончания срока действия патентов для многих оригинальных ГИБП [30]. Российской биотехнологической компанией «БИОКАД» разработан препарат химерных моноклональных антител к CD20 (BCD-020, Ацеллбия®) — биоаналог оригинального РТМ (Мабтера®, «Ф. Хоффманн-Ля Рош» Лтд., Швейцария), зарегистрированный для лечения неходжкинской лимфомы в 2014 г. В 2016 г. закончено международное клиническое исследование препарата Ацеллбия в сравнении с препаратом Мабтера у пациентов с активным РА (BIOA), которое продемонстрировало их терапевтическую эквивалентность [31], что послужило основой регистрации препарата Ацеллбия для терапии РА.

Цель данной работы — оценка влияния биоаналога РТМ (Ацеллбия) на содержание CD3+, CD3+CD4+, CD3+CD8+, CD16+CD56+, CD19+, CD4+CD25+CD127- лимфоцитов в периферической крови у пациентов с РА.

Пациенты и методы. Обследовано 20 больных с достоверным диагнозом РА (критерии American College of Rheumatology, ACR / European League Against Rheumatism, EULAR, 2010), наблюдавшихся в ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» с 2016 по 2017 г. (табл. 1).

Как видно из этой таблицы, большинство пациентов были женского пола, среднего возраста, имели длительное течение заболевания (Ме 39,5 мес), серопозитивность по IgM РФ и АЦЦП, высокую активность воспалительного процесса, II или III рентгенологическую стадию, II функциональный класс (ФК), умеренное нарушение жизнедеятельности. До начала терапии Ацеллбией они получали метотрексат (МТ) в стабильной дозе (Ме 15 [10; 17,5] мг/нед) не менее 4 нед, а также нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) и глюкокортикоиды (ГК) до 10 мг/сут в пересчете на преднизолон без достаточного терапевтического эффекта.

Всем больным проведено по 2 инфузии РТМ (Ацеллбия) в дозе 600 мг внутривенно с интервалом в 2 нед на фоне терапии МТ, НПВП и ГК. Клинические показатели анализировали непосредственно перед началом терапии, через 12 и 24 нед после первой инфузии. Для оценки эффективности использовали критерии EULAR (индекс DAS28). Ремиссию заболевания оценивали по DAS28; функциональное состояние — с помощью опросника HAQ (Health Assessment Questionnaire).

СОЭ определяли стандартным международным методом по Вестергрену (норма ≤ 30 мм/ч). Сывороточную концентрацию СРБ, IgM РФ, IgG, IgM, IgA измеряли иммунонефелометрическим методом на анализаторе BN ProSpec (Siemens, Германия), при этом для определения СРБ использовали высокочувствительный тест с латексным усилением (чувствительность 0,175 мг/л). Нормальный уровень СРБ в сыворотке крови составлял $\leq 5,0$ мг/л. По инструкции фирмы-изготовителя за верхнюю границу нормы IgM РФ была принята концентрация 15,0 МЕ/мл. Нормальный уровень IgG составлял 8,0–17,0 г/л, IgA для мужчин — 1,0–4,9 г/л, для женщин — 0,85–4,5 г/л, IgM для мужчин — 0,5–3,2 г/л, для женщин — 0,6–3,7 г/л. Количественное определение АЦЦП в сыворотке крови проводили методом иммуноферментного анализа (ИФА) с помощью коммерческих наборов реагентов (Axis-Shield, Великобритания); верхняя граница нормы — 5,0 ЕД/мл. Для оценки ПК и абс. CD3+, CD3+CD4+, CD3+CD8+, CD16+CD56+, CD19+, CD4+CD25+CD127- клеток в периферической крови применяли метод проточной цитофлуориметрии на анализаторе Cytomics FC 500 (Beckman Coulter, США). Исследуемые сыворотки хранили при -70°C .

Для статистической обработки результатов использовали пакет программ Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США), вклю-

Таблица 1. Клинико-иммунологическая характеристика больных РА до назначения РТМ (n=20)

Table 1. RTM pretreatment clinical and immunological characteristics of RA patients (n=20)

Показатель	Значение
Пол: мужчины/женщины, n (%)	2 (10)/18 (90)
Возраст, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	61,5 [54,0; 66,5]
Длительность заболевания, мес, Ме [25-й; 75-й перцентили]	39,5 [20,0; 84,0]
Рентгенологическая стадия: I/II/III/IV, n (%)	2 (10)/13 (65)/4 (20)/1 (5)
ФК: I/II/III/IV, n (%)	4 (20)/11 (55)/5 (25)/0
DAS28, Ме [25-й; 75-й перцентили]	5,6 [4,9; 6,8]
HAQ, Ме [25-й; 75-й перцентили]	1,7 [1,2; 2,3]
СОЭ по Вестергрену, мм/ч, Ме [25-й; 75-й перцентили]	45,0 [19,5; 80,0]
СРБ, мг/мл, Ме [25-й; 75-й перцентили]	12,3 [8,9; 42,5]
IgM РФ, МЕ/мл, Ме [25-й; 75-й перцентили]	197,0 [83,2; 492,5]
РФ+/-, n (%)	18 (90)/2 (10)
АЦЦП, Ед/мл, Ме [25-й; 75-й перцентили]	161,8 [98,3; 300,0]
АЦЦП+, n (%)	20 (100)

Примечание. РФ — ревматоидный фактор; АЦЦП — антитела к циклическому цитруллинированному пептиду.

Note. RF — rheumatoid factor; anti-CCP — anti-cyclic citrullinated peptide.

чая общепринятые методы параметрического и непараметрического анализа. Для параметров, распределение которых отличалось от нормального, при сравнении двух групп использовали критерий Манна–Уитни, а при сравнении трех и более групп — критерий Краскела–Уоллиса, результаты представлены в виде медианы (Ме) с интерквартильным размахом [25-й; 75-й перцентили]. Корреляционный анализ проводился по методу Спирмена. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты. До начала терапии РТМ медиана DAS28 составляла 5,6 [4,9; 6,8], SDAI — 27,17 [23,08; 39,9] и CDAI — 26,6 [22,25; 37]. Через 12 и 24 нед введения РТМ DAS28 снизился до 4,28 [3,24; 4,75] и 4,14 [3,11; 4,66] соответственно ($p < 0,05$). К 24-й неделе хороший/удовлетворительный эффект по критериям EULAR зарегистрирован у 17 (85%) пациентов; ремиссия по DAS28 ($< 2,6$) была достигнута у 4 (20%), по SDAI ($\leq 3,3$) — у 2 (10%), по CDAI ($\leq 2,8$) — у 1 (5%). На 12-й неделе исследования число больных, достигших 20% улучшения согласно критериям ACR (ACR20), составило 70%, ACR50 — 55% и ACR70 — 5%, на 24-й неделе — 75; 45 и 15% соответственно.

Динамика уровня острофазовых показателей и основных клеточных субпопуляций на фоне терапии биоаналогом РТМ представлена в табл. 2.

Уровень СРБ и СОЭ на 12-й и 24-й неделях после начала терапии РТМ был значимо ниже, чем до лечения. Концентрация СРБ и СОЭ достигали нормальных значений к 12-й неделе по сравнению с исходными данными; к 24-й неделе СОЭ снизилась в 2,1 раза; уровень СРБ — в 2,5 раза.

Таблица 2. Динамика острофазовых показателей и субпопуляций лимфоцитов на фоне терапии биоаналогом РТМ (n=20), Ме [25-й; 75-й перцентили]

Table 2. Dynamics of acute phase indices and lymphocyte subpopulations during therapy with RTM biosimilar (n=20); Ме [25th; 75th percentile]

Показатель	Исходно	Через 12 нед	Через 24 нед	Здоровые доноры (n=30)
СОЭ, мм/ч	45,0 [19,5; 80,0]	20,0 [16,0; 38,0]*	21,5 [12,0; 31,0]*	—
СРБ, мг/л	12,3 [8,9; 45,2]	4,9 [2,2; 11,3]*	4,9 [2,3; 21,9]*	—
CD3+, %	76,1 [68,5; 79,7]	83,6 [78,3; 97,8]*	82,9 [76,2; 87,5]*	77,05 [68,4; 79,7]
CD3+, · 10 ⁹ /л	1,36 [1,24; 1,83]	1,3 [1,0; 1,56]	1,42 [1,11; 1,8]	1,3 [1,2; 1,8]
CD3-CD19+, %	9,2 [7,3; 11,7]	0,005 [0,00; 0,01]*	0,2 [0,02; 1,7]*	9,7 [6,9; 12,3]
CD3-CD19+, · 10 ⁹ /л	0,19 [0,12; 0,24]	0,0 [0,0; 0,0]	0,003 [0,0; 0,027]	0,15 [0,1; 0,3]
CD3-CD16+CD56+, %	10,8 [7,9; 16,7]	13,9 [6,6; 20,7]*	14,4 [8,4; 20,1]	12,95 [8,5; 16,8]
CD3-CD16+CD56+, · 10 ⁹ /л	0,21 [0,17; 0,28]	0,22 [0,11; 0,34]	0,24 [0,14; 0,33]	0,2 [0,2; 0,5]
CD3+CD4+, %	51,7 [47,1; 54,3]	58,6 [51,8; 63,7]*	52,4 [46,5; 61,4]	46,2 [39,14; 50,39]
CD3+CD4+, · 10 ⁹ /л	0,71 [0,56; 0,98]	0,68 [0,55; 0,99]	0,66 [0,54; 0,95]	0,79 [0,68; 0,97]
CD3+CD8+, %	18,3 [14,9; 29,4]	20,7 [17,4; 28,7]	22,8 [16,9; 29,3]*	20,95 [18,6; 23,7]
CD3+CD8+, · 10 ⁹ /л	0,24 [0,2; 0,44]	0,26 [0,18; 0,43]	0,28 [0,23; 0,39]	0,35 [0,3; 0,5]
CD4+CD25+CD127-, %	6,8 [5,2; 7,6]	7,3 [6,1; 8,3]*	6,97 [6,4; 8,2]*	6,47 [5,17; 7,58]
CD4+CD25+CD127-, · 10 ⁹ /л	0,045 [0,035; 0,055]	0,05 [0,04; 0,075]**	0,054 [0,04; 0,06]	0,054 [0,04; 0,064]
IgG, г/л	11,9 [9,3; 14,1]	—	9,9 [8,7; 11,0]*	—
IgM, г/л	1,3 [0,9; 1,7]	—	0,8 [0,6; 1,3]*	—
IgA, г/л	3,7 [2,7; 4,1]	—	2,7 [1,8; 3,3]*	—

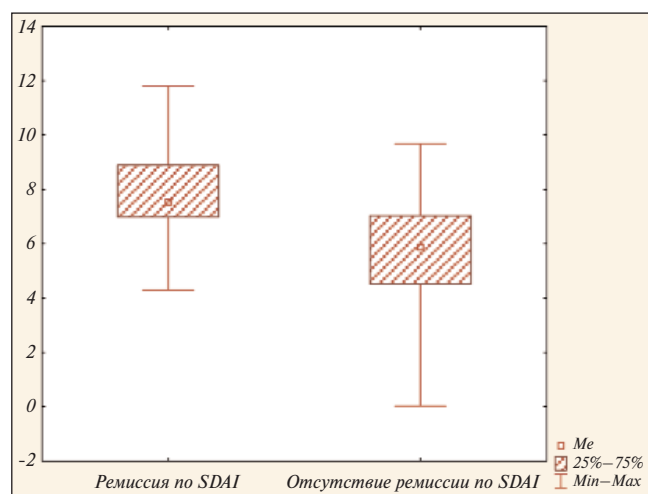
*p<0,05 по сравнению с исходным уровнем; **p=0,05 по сравнению с исходным уровнем.

*p<0.05 vs. baseline level; **p=0.05 vs. baseline level.

У пациентов с РА уровень CD3+, CD3+CD4+, CD3+CD8+, CD3-CD16+CD56+, CD19+ лимфоцитов значимо не отличался от такового у здоровых доноров (p>0,05; табл. 2). В группе РА отмечалась тенденция к более низкому исходному ПК и абс. Т-рег по сравнению со здоровыми донорами (p=0,06). Регистрировалась позитивная корреляция между DAS28 и ПК CD3+ клеток (r=0,45, p=0,04); CDAI и абс. CD3+CD4+ (r=0,06, p=0,04); СОЭ и абс. CD3-CD19+ (r=0,56, p=0,009) и абс. CD3+CD4+ (r=0,52, p=0,017).

Применение РТМ сопровождалось достоверным повышением ПК CD3+ лимфоцитов через 12 и 24 нед после начала терапии, ПК CD3+CD4+ клеток через 12 нед после первой инфузии препарата. Деплеция CD19+ В-лимфоцитов достигнута к 12-й неделе у всех пациентов (абс. 0), к 24-й неделе отмечено нарастание числа CD19+В-лимфоцитов (0,003 [0,0003; 0,0270]·10⁹/л), деплеция к 24-й неделе сохранялась у 14 (70%) пациентов, у 2 больных, не ответивших на терапию, регистрировалось практически полное восстановление уровня В-лимфоцитов к 24-й неделе (до 5,56 и 4,77%). Выявлено повышение ПК CD4+CD25+CD127- Т-лимфоцитов через 12 и 24 нед от начала терапии с 6,8 [5,2; 7,6] % до 7,3 [6,1; 8,3] и 6,97 [6,4; 8,2] % соответственно (p<0,05). К 24-й неделе терапии ПК Т-рег у больных РА не отличалось от соответствующего показателя у здоровых доноров. Отмечалась тенденция к

повышению абс. Т-рег в периферическом кровотоке через 12 нед после первой инфузии препарата (медиана 0,05 [0,04; 0,075] · 10⁹/л; p=0,05).



Исходное ПК CD4+CD25+CD127- Т-лимфоцитов в группах больных, достигших и не достигших ремиссии/низкой активности заболевания по SDAI к 24-й неделе терапии РТМ
Percentage of CD4+CD25+CD127- T lymphocytes at baseline in the groups of patients who achieved SDAI remission/low disease activity and who did not at week 24 of RTM therapy

К 24-й неделе наблюдалось значимое снижение уровня IgG, IgM и IgA соответственно на 15,4; 36,4 и 37,3% от исходного показателя (см. табл. 2). Однако средние значения иммуноглобулинов оставались в пределах нормы.

Для оценки роли Т-рег в прогнозировании эффективности терапии был проанализирован исходный уровень данной клеточной популяции в группах пациентов в зависимости от активности заболевания. Среди пациентов, достигших ремиссии/низкой активности болезни по SDAI к 24-й неделе наблюдения, исходное ПК Т-рег было достоверно выше — 7,35 [6,8; 7,97] % по сравнению с группой больных с умеренной активностью патологического процесса — 5,8 [4,3; 7,22] % ($p < 0,05$; см. рисунок).

Обсуждение. Анти-В-клеточная терапия оказывает влияние на количество CD19+ В-лимфоцитов и Т-рег в периферическом кровотоке. Применение PTM сопровождалось развитием полной деплеции CD19+ лимфоцитов к 12-й неделе терапии, повышением числа CD3+ и CD3+CD4+ лимфоцитов, а также CD4+CD25+CD127- Т-лимфоцитов. По данным многочисленных исследований, показана почти полная транзиторная деплеция В-клеток в периферической крови на фоне терапии PTM. Так, в исследованиях REFLEX и DANCER деплеция В-клеток была достигнута у всех пациентов, получавших PTM, и сохранялась до 24 нед, частичное восстановление содержания В-клеток наблюдалось к 16-й неделе [22, 23]. Аналогичные данные, согласно которым истощение популяции В-лимфоцитов в периферической крови отмечается к 12-й неделе и сохраняется до 28-й недели после курса PTM, получены J. Higashida и соавт. [32]. Результаты исследований MIRROR и SERENE также подтверждают способность PTM вызывать быструю и полную деплецию CD19+ В-клеток в периферическом кровотоке [24].

Интересные данные были получены M. Stradner и соавт. [33], оценивавшими роль различных субпопуляций лимфоцитов (CD45+, CD3+, CD19+, CD4+, CD8+, CD56+ и CD16+), а также общего числа лимфоцитов в прогнозировании эффективности терапии PTM при РА. В исследование было включено 44 пациента с РА, которым впервые начата терапия PTM. Авторы выявили исходно более высокое содержание лимфоцитов в группе пациентов, не ответивших на терапию к 24-й неделе после первой инфузии препарата, по сравнению с ответившими на лечение ($2,681 \pm 0,36 \cdot 10^9/\text{л}$ и $1,956 \pm 0,124 \cdot 10^9/\text{л}$ соответственно; $p = 0,019$). Также в группе не ответивших на терапию регистрировалось исходно более высокое число CD3+, CD4+ и CD19+ лимфоцитов ($p < 0,05$). При проведении логистического регрессионного анализа было установлено, что исходно более высокое содержание лимфоцитов, CD3+, CD19+ и CD4+ клеток является предиктором отсутствия эффекта терапии по критериям EULAR ($p < 0,05$). Также при проведении ROC-анализа было продемонстрировано, что исходный уровень лимфоцитов $> 2,91 \cdot 10^9/\text{л}$ и число плазмобластов $> 2,85\%$ (от общего числа В-лимфоцитов) ассоциируются с более высоким значением DAS28 через 24 нед после назначения PTM. Изменение числа CD3+, CD4+CD8+ Т-лимфоцитов не влияло на эффективность терапии PTM. В более ранней работе этой же группы авторов [34] также было продемонстрировано значение определения уровня плазмобластов для прогнозирования ответа на терапию по критериям EULAR.

В исследование было включено 52 пациента с РА, которым впервые была назначена терапия PTM. При проведении логистического регрессионного анализа было установлено, что более низкий исходный уровень плазмобластов является независимым предиктором ответа по критериям EULAR через 24 нед после начала терапии (отношение шансов 2,22; $p = 0,04$).

Значение мониторинга содержания Т-лимфоцитов на фоне терапии PTM было продемонстрировано J. Melet и соавт. [35] при оценке динамики субпопуляций лимфоцитов (CD45+Ra, CD3+, CD19+, CD4+, CD8+, CD56+, CD19+) у 52 пациентов с РА, получавших PTM. Авторы установили снижение числа CD3+, CD4+, CD8+ лимфоцитов через 12 нед после применения PTM на 35; 37 и 24% соответственно; эта же тенденция сохранялась и через 24 нед после начала лечения. У ряда пациентов было выявлено выраженное снижение количества CD4+ Т-лимфоцитов более чем на 70% от исходного уровня. Также авторы установили связь между отсутствием динамики числа CD4+ Т-лимфоцитов и неэффективностью PTM через 24 нед после первой инфузии препарата. Сходные данные были получены M. Lavielle и соавт. [36] при анализе количества CD4+ Т-лимфоцитов у 54 пациентов с РА. Выявлены значимое снижение числа этих клеток на фоне терапии PTM, а также его корреляция с активностью заболевания по DAS28. Таким образом, мониторинг числа CD4+ лимфоцитов на фоне лечения может быть полезен при прогнозировании эффективности PTM, а также при решении вопроса о проведении повторного курса терапии.

Учитывая, что механизм действия PTM при РА до сих пор изучен недостаточно, а снижение числа В-лимфоцитов на фоне терапии не всегда коррелирует с клиническим эффектом препарата, было высказано предположение о возможном влиянии PTM на уровень и функциональную активность Т-рег. K.M. Namel и соавт. [37] на модели артрита мышей, индуцированного протеогликанами, при введении моноклональных антител к CD20 наблюдали увеличение числа CD4+ лимфоцитов, экспрессирующих Foxp3 и CD25, а также повышение их супрессорной активности. Однако динамики количества Т-рег на фоне терапии PTM не выявлено [38]. Нами были получены данные о повышении содержания Т-рег на фоне терапии биоаналогом PTM.

В настоящей работе исходно более высокий уровень Т-рег ассоциировался с достижением ремиссии/низкой активности заболевания по SDAI к 24-й неделе терапии PTM. Сходные данные, но только в отношении применения ингибиторов ФНО α , были получены A. Julig и соавт. [39]. Они установили, что у пациентов, ответивших на терапию инфликсимабом ($n = 44$), базальный уровень CD4+CD25+Т-рег был существенно выше, чем у тех, кто не ответил на лечение.

Заключение. Таким образом, применение биоаналога PTM сопровождается развитием полной деплеции CD19+ лимфоцитов к 12-й неделе терапии, повышением числа CD3+ и CD3+CD4+ лимфоцитов, а также Т-рег. Большее исходное количество CD4+CD25+CD127- лимфоцитов ассоциируется с более высокой эффективностью терапии PTM.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Firestein G. Evolving concepts of rheumatoid arthritis. *Nature*. 2003;423:356-61. doi: 10.1038/nature01661
2. Choy E, Panayi G. Cytokine pathways and joint inflammation in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2001;344:907-16. doi: 10.1056/NEJM200103223441207
3. Cope A. T cells in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2008;10(Suppl1):S1. doi: 10.1186/ar2412
4. Steward-Tharp S, Song Y, Siegel R. O'Shea J. New insights into T cells biology and T cells directed therapy for autoimmunity inflammation and immunosuppression. *Ann NY Acad Sci*. 2010;1183:123-48. doi: 10.1111/j.1749-6632.2009.05124.x
5. Быковская СН, Насонов ЕЛ. Роль дефектов иммуносупрессии в развитии аутоиммунных заболеваний. Научно-практическая ревматология. 2005;43(4): 81-4.
[Bykovskaya SN, Nasonov EL. Role of immunosuppression defects in the development of autoimmune diseases. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2005;43(4):81-4. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2005-623
6. Sakaguchi S, Yamaguchi T, Nomura T, Ono M. Regulatory T cells and immune tolerance. *Cell*. 2008;133(5):775-87. doi: 10.1016/j.cell.2008.05.009
7. Zeng H, Chi H. The interplay between regulatory T cells and metabolism in immune regulation. *Oncoimmunology*. 2013;2(11): e26586. Epub 2013 Oct 21. doi: 10.4161/onci.26586
8. Wildin RS, Freitas A. IPEX and FOXP3: clinical and research perspectives. *J Autoimmun*. 2005;25 Suppl:56-62. doi: 10.1016/j.jaut.2005.04.008
9. Choy E. Selective modulation of T cell co-stimulation: a novel mode of action for the treatment of rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2009;27:510-8.
10. Klimiuk PA, Yang H, Goronzy JJ, Weyand CM. Production of cytokines and metalloproteinases in rheumatoid synovitis is T cell dependent. *Clin Immunol*. 1999;90:65-78. doi: 10.1006/clim.1998.4618
11. Prakken B, Wehrens E, van Wijk F. Quality or Quantity? Unraveling the role of T reg cells in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2013 Mar;65(3):552-4. doi: 10.1002/art.37831
12. Cao D, van Vollenhoven R, Klareskog L, et al. CD25+CD4+ regulatory T cells are enriched in inflamed joints of patients with chronic rheumatic disease. *Arthritis Res Ther*. 2004;6(4):R335-46. doi: 10.1186/ar1192. Epub 2004 Jun 7.
13. Jiao Z, Wang W, Jia R, et al. Accumulation of FoxP3-expressing CD4+CD25+ T cells with distinct chemokine receptors in synovial fluid of patients with active rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol*. 2007 Nov-Dec;36(6): 428-33. doi: 10.1080/03009740701482800
14. Sempere-Ortells JM, Perez-Garcia V, Marin-Alberca G, et al. Quantification and phenotype of regulatory T cells in rheumatoid arthritis according to disease activity Score-28. *Autoimmunity*. 2009;42(8):636-45. doi: 10.3109/08916930903061491
15. Kawashiri SY, Kawakami A, Okada A, et al. CD4+CD25(high)CD127(low/-) Treg cell frequency from peripheral blood correlates with disease activity in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2011 Dec;38(12): 2517-21. doi: 10.3899/jrheum.110283. Epub 2011 Sep 15.
16. Van Amelsfort JM, Jacobs KM, Bijlsma JW, et al. CD4+CD25+ regulatory T cells in rheumatoid arthritis: differences in the presence, phenotype, and function between peripheral blood and synovial fluid. *Arthritis Rheum*. 2004 Sep;50(9):2775-85. doi: 10.1002/art.20499
17. Han GM, O'Neil-Andersen NJ, Zurier RB, Lawrence DA. CD4+CD25high T cell numbers are enriched in the peripheral blood of patients with rheumatoid arthritis. *Cell Immunol*. 2008 May-Jun;253(1-2):92-101. doi: 10.1016/j.cellimm.2008.05.007. Epub 2008 Jul 22.
18. Cao D, Malmström V, Baecher-Allan C, et al. Isolation and functional characterization of regulatory CD25brightCD4+ T cells from the target organ of patients with rheumatoid arthritis. *Eur J Immunol*. 2003 Jan;33(1):215-23. doi: 10.1002/immu.200390024
19. Möttönen M, Heikkinen J, Mustonen L, et al. CD4+ CD25+ T cells with the phenotypic and functional characteristics of regulatory T cells are enriched in the synovial fluid of patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Immunol*. 2005 May;140(2):360-7. doi: 10.1111/j.1365-2249.2005.02754.x
20. Liu MF, Wang CR, Fung LL, et al. The presence of cytokine-suppressive CD4+CD25+ T cells in the peripheral blood and synovial fluid of patients with rheumatoid arthritis. *Scand J Immunol*. 2005 Sep;62(3): 312-7. doi: 10.1111/j.1365-3083.2005.01656.x
21. Авдеева АС, Рубцов ЮП, Попкова ТВ и др. Особенности фенотипа Т-регуляторных клеток при раннем ревматоидном артрите. Научно-практическая ревматология. 2016;54(6):660-6.
[Avdeeva AS, Rubtsov YuP, Popkova TV, et al. Phenotypic features of T regulatory cells in early rheumatoid arthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(6):660-6. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2016-660-666
22. Emery P, Fleischmann R, Filipowicz-Sosnowska A, et al. for the DANCER Study group. The efficacy and safety of rituximab in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate treatment. Results of a phase IIb randomized, double-blind, placebo-controlled dose-range trial. *Arthritis Rheum*. 2006;54:1390-400. doi: 10.1002/art.21778
23. Cohen SB, Emery P, Greenwald MW, et al. Rituximab for rheumatoid arthritis refractory to anti-tumor necrosis factor therapy. Results of multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial evaluating primary efficacy and safety at twenty-four weeks. *Arthritis Rheum*. 2006; 54:2793-806. doi: 10.1002/art.22025
24. Emery P, Deodhar A, Rigby WF, et al. Efficacy and safety of different doses and retreatment of Rituximab: a randomized, placebo-controlled trial in patients who are biologically naïve with active rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate (Study Evaluating Rituximab's Efficacy in MTX inadequate responders (SERENA)). *Ann Rheum Dis*. 2010;69:1629-35. doi: 10.1136/ard.2009.119933
25. Rubbert-Roth A, Tak PP, Zebrini C, et al. Efficacy and safety of various repeat treatment dosing regimens in Rituximab in patients with active rheumatoid arthritis: results of a phase III randomized study (MIRROR) dosing regimens of rituximab in patients with active RA: results of a phase III randomized study (MIRROR). *Rheumatology*. 2010;49: 1683-93. doi: 10.1093/rheumatology/keq116
26. Gabay C, Chatzidionysiou K, Nasonov E, et al. Effectiveness of different DMARD co-therapy in Rituximab-treated rheumatoid arthritis (RA) patients — results of a one-year follow up study from CERRERA collaboration. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(Suppl3): 68[OP0051].
27. Gottenberg JE, Ravaud P, Bardin T, et al. Risk factors of severe infections in patients with rheumatoid arthritis treated with Rituximab in the Autoimmunity and Rituximab (AIR) registry. *Arthritis Rheum*. 2010;62:2625-32. doi: 10.1002/art.27555
28. Cohen S, Keystone E, Genovese M, et al. Continued inhibition of structural damage over 2 years in patients with rheumatoid arthritis treated with rituximab in combination with methotrexate. *Ann Rheum Dis*. 2010;69:1158-61. doi: 10.1136/ard.2009.119222
29. Huscher D, Mittendorf T, von Hinuber U, et al. Evolution of cost structures in rheumatoid arthritis over the past decade. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(4):738-45. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204311
30. Насонов ЕЛ. Биопрепараты в ревматологии. Научно-практическая ревматология. 2016;54(6):628-40.
[Nasonov EL. Biosimilars in rheumatology. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2016; 54(6):628-40. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2016-628-640
31. Насонов ЕЛ, Зонина ЕВ, Иванова ОН и др. Результаты сравнительного клини-

ческого исследования III фазы препаратов ритуксимаба (Ацеллбия® и Мабтера®) при ревматоидном артрите (исследование BIORA). Научно-практическая ревматология. 2016;54(5):510-9.

[Nasonov EL, Zonova EV, Ivanova ON, et al. The results of a phase III comparative clinical trial of rituximab (Acellbia® and Mabthera®) in rheumatoid arthritis (the BIORA study). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2016; 54(5):510-9. (In Russ.]. doi: 10.14412/1995-4484-2016-510-519

32. Higashida J, Wun T, Schmidt S, et al. Safety and efficacy of rituximab in patients with rheumatoid arthritis refractory to disease modifying antirheumatic drugs and anti-tumor necrosis factor-alpha treatment. *J Rheumatol*. 2005 Nov;32(11):2109-15.

33. Stradner MH, Dejaco C, Brickmann K, et al. A combination of cellular biomarkers predicts failure to respond to rituximab in rheumatoid arthritis: a 24-week observational study. *Arthritis Res Ther*. 2016 Aug 24;18:190. doi: 10.1186/s13075-016-1091-1

34. Brezinschek HP, Rainer F, Brickmann K, et al. B lymphocyte-typing for prediction of clinical response to rituximab. *Arthritis Res Ther*. 2012 Jul 6;14(4):R161. doi: 10.1186/ar3901

35. Melet J, Mulleman D, Goupille P, et al. Rituximab-induced T cell depletion in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2013 Nov;65(11):2783-90. doi: 10.1002/art.38107

36. Lavielle M, Mulleman D, Goupille P, et al. Repeated decrease of CD4+ T-cell counts in patients with rheumatoid arthritis

over multiple cycles of rituximab treatment. *Arthritis Res Ther*. 2016 Oct 28;18(1):253. doi: 10.1186/s13075-016-1152-5

37. Hamel KM, Cao Y, Ashaye A, et al. B cell depletion enhance T regulatory cell activity essential in the suppression of arthritis. *J Immunol*. 2011;187(9):4900-6. doi: 10.4049/jimmunol.1101844

38. Feuchtenberger M, Muller S, Roll P, et al. Frequency of regulatory T cells is not affected by transient B cell depletion using anti-CD20 antibodies in rheumatoid arthritis. *Open Rheumatol J*. 2008;2:81-8. doi: 10.2174/1874312900802010081

39. Julir A, Erra A, Palacio C, et al. An eight-gene blood expression profile predicts the response to infliximab in rheumatoid arthritis. *PLoS One*. 2009;4(10):e7556. doi: 10.1371/journal.pone.0007556

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

10.03.2020/23.03.2020/1.04.2020

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Исследование выполнено при частичной поддержке ЗАО «БИОКАД». Спонсор участвовал в разработке проекта исследования и поддержке исследовательской программы, а также принятии решения о представлении статьи для публикации. Конфликт интересов не повлиял на результаты исследования. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The investigation has been partially funded by ZAO «BIOCAD». The sponsor has participated in the development of the investigation project and supported the investigation program, as well as in the decision to submit the article for publication. The conflict of interest has not affected the results of the investigation. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Авдеева А.С. <https://orcid.org/0000-0003-3057-9175>

Рубцов Ю.П. <https://orcid.org/0000-0001-9175-3013>

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

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

Показатели активности ревматоидного артрита. Связь с психологическим статусом пациента

Рыбакова В.В.¹, Олюнин Ю.А.², Лихачева Э.В.³, Насонов Е.Л.^{1,2}

¹ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва; ²ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва; ³Институт психологии и педагогики, кафедра общей психологии и психологии труда АНО ВО «Российский новый университет», Москва

¹Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2; ²Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А;

³Россия, 105005, Москва, ул. Радио, 22

Цель исследования — изучение взаимосвязи психологических факторов и показателей активности ревматоидного артрита (РА) у пациентов, которые длительно наблюдались после назначения терапии, проводившейся по принципу «Лечение до достижения цели».

Пациенты и методы. В исследование включено 38 больных РА (29 женщин и 9 мужчин) в возрасте от 33 до 80 лет (средний возраст $56,5 \pm 12,5$ года) с длительностью заболевания в среднем $6,0 \pm 0,9$ года. Всем больным проводили клиническое обследование, регистрировали следующие параметры: общая оценка больного (ООБ), общая оценка врача (ООВ), оценка боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ, мм), число болезненных суставов (ЧБС), число припухших суставов (ЧПС). Определяли функциональный статус по опроснику HAQ, качество жизни по SF-36, характер боли по painDETECT, наличие тревоги и депрессии по HADS. Пациенты также заполняли опросники жизнестойкости (ЖСТ) и общей самооэффективности (СЭФ). Активность заболевания оценивали по DAS28, CDAI и RAPID3.

Результаты и обсуждение. У 4 больных была высокая, у 21 — умеренная, у 9 — низкая активность РА и у 4 — ремиссия по DAS28. Средние значения ЖСТ, отдельных ее компонентов и СЭФ были сопоставимы с соответствующими популяционными показателями для данной возрастной группы. У пациентов, имевших ЖСТ ниже средней по группе, отмечались значимо более высокие параметры ООБ, ООВ, ЧПС, ЧБС, CDAI и RAPID3, чем у пациентов со средним и более высоким ее уровнем. Аналогичная тенденция прослеживалась и для отдельных компонентов ЖСТ — вовлеченности (ВВЛ), контроля (КНТ) и принятия риска (ПР). Однако для этих показателей выявленные различия не достигали статистической значимости. Мы не обнаружили связи параметров воспалительной активности с результатом общей оценки СЭФ. При наличии субклинически и клинически выраженной тревоги и депрессии показатели ЖСТ, ВВЛ и КНТ у больных были значимо ниже, чем при отсутствии тревоги и депрессии, тогда как ПР и СЭФ в этих группах существенно не различались. Мы наблюдали значимую положительную корреляцию ЖСТ, ВВЛ и КНТ с качеством жизни, которое оценивалось по SF-36. Полученные данные позволяют предположить, что низкая ЖСТ может, с одной стороны, снижать эффективность проводимой терапии (за счет недостаточной исполнительности пациента), а с другой — искажать результат оценки воспалительной активности (за счет влияния на восприятие пациентом своего заболевания).

Заключение. Полученные данные позволяют говорить о необходимости оценки психологического статуса больного при определении уровня активности РА.

Ключевые слова: ревматоидный артрит; оценка активности; психологический статус; жизнестойкость; самооэффективность.

Контакты: Юрий Александрович Олюнин; yuryaolunin@yandex.ru

Для ссылки: Рыбакова ВВ, Олюнин ЮА, Лихачева ЭВ, Насонов ЕЛ. Показатели активности ревматоидного артрита. Связь с психологическим статусом пациента. Современная ревматология. 2020;14(2):27–34. DOI: 10.14412/1996-7012-2020-2-27-34

Indicators of rheumatoid arthritis disease activity.

An association with a patient's psychological status

Rybakova V.V.¹, Olyunin Yu.A.², Likhacheva E.V.³, Nasonov E.L.^{1,2}

¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University), Moscow; ²V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow; ³Department of General Psychology and Labor Psychology, Institute of Psychology and Pedagogy, Russian New University, Moscow

¹18, Trubetskaya St., Build. 2, Moscow 119991, Russia; ²34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia;

³22, Radio St., Moscow 105005, Russia

Objective: to study of the relationship between psychological factors and indicators of rheumatoid arthritis (RA) disease activity in patients who have been followed up for a long time after initiation of treat-to-target therapy.

Patients and methods. The investigation enrolled 38 RA patients (29 women and 9 men) aged 33 to 80 years (mean age, 56.5 ± 12.5 years) with

a mean disease duration of 6.0 ± 0.9 years. All the patients underwent clinical examination; the following parameters were recorded: patient global assessment; physician's global assessment; pain visual analogue scale (VAS), by measuring in millimeters; number of painful joints (NPJ), and number of swollen joints (NSJ). The investigators determined functional status with the Health Assessment Questionnaire (HAQ), quality of life with the 36-Item Short Form Health Survey questionnaire (SF-36), the nature of pain by the painDETECT questionnaire (PDQ), and the presence of anxiety and depression with the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS). The patients also filled out the Resilience (Res) Questionnaire (RQ) and the General Self-Efficacy ((GSE) Scale. Disease activity was evaluated by DAS28, CDAI, and RAPID3 scores.

Results and discussion. RA disease activity was high in 4 patients, moderate in 21, and low in 9, and 4 patients had DAS28 remission. The average scores of RQ, its individual components, and GSE scale were comparable with the corresponding population scores for this age group. The patients who had RQ scores below the average group ones were noted to have significantly higher scores of patient global assessment; physician's global assessment, NPJ, NSJ, CDAI, and RAPID3 than in those who had moderate and higher RQ scores. The similar trend was traced for individual Res components, such as involvement (INV), control (CONT), and risk acceptance (RA). However, the revealed differences in these indicators failed to reach statistical significance. There was no correlation between the measures of inflammatory activity and the result of GSE. The patients with subclinical and clinical anxiety and depression had significantly lower RQ, INV, and CONT scores than those who did not have anxiety or depression, whereas RA and GSE did not differ significantly in these groups. There was a significant positive correlation of Res, INV, and CONT with the quality of life, as assessed by SF-36. The findings suggest that low RQ scores can decrease the efficiency of the therapy performed (due to the patient's poor compliance), on the one hand, and can corrupt the result of inflammatory activity assessment (due to the impact on a patient's perception of his/her illness), on the other hand.

Conclusion. The findings may suggest that there is a need to assess the psychological status of a patient when determining the level of RA disease activity.

Keywords: rheumatoid arthritis; activity rating; psychological status; vitality; self-efficacy.

Contact: Yuri Aleksandrovich Olyunin; yuryaolyunin@yandex.ru

For reference: Rybakova VV, Olyunin YuA, Likhacheva EV, Nasonov EL. Indicators of rheumatoid arthritis disease activity. An association with a patient's psychological status. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2020;14(2):27–34. DOI: 10.14412/1996-7012-2020-2-27-34

Ревматоидный артрит (РА) представляет собой хроническое воспалительное заболевание суставов, основными признаками которого являются стойкие артралгии и прогрессирующая функциональная недостаточность [1]. Развивающееся при РА стойкое аутоиммунное воспаление может также сопровождаться скованностью, слабостью, утомляемостью и формированием необратимых изменений суставов [2]. У многих больных, помимо РА, имеются серьезные коморбидные заболевания, которые могут существенно ухудшать состояние пациентов [3].

Более активное применение синтетических традиционных базисных противовоспалительных препаратов (БПВП), широкое внедрение в клиническую практику генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) и таргетных БПВП позволяют существенно повысить эффективность противоревматической терапии [4]. Современные принципы лечения РА предусматривают максимально раннее назначение БПВП, в первую очередь метотрексата (МТ), регулярное наблюдение за больным, оценку динамики воспалительной активности с помощью количественных методов и своевременную коррекцию терапии с учетом ее эффективности и переносимости. Считается, что такой подход должен обеспечить стойкую ремиссию или низкую активность болезни [5].

В то же время само по себе понятие ремиссии, как и низкой активности заболевания, на сегодняшний день недостаточно четко очерчено и нуждается в уточнении. При определении уровня воспалительной активности и эффективности проводимой терапии принято учитывать лабораторные показатели, суставной счет и параметры, которые оценивает сам пациент. Но даже динамика острофазовых показателей, которая является одним из наиболее объективных критериев, не позволяет достаточно надежно оценить результат лечения, поскольку такие современные сред-

ства, как ингибиторы интерлейкина 6 и Янус-киназа, могут повлиять на результаты лабораторных тестов в большей степени, чем на клинические проявления болезни [6]. Суставной счет также далеко не всегда в должной мере характеризует имеющиеся у больного нарушения.

Поэтому для оценки уровня активности РА большое значение имеют параметры, которые отражают мнение самого больного. При этом в ряде случаев приходится сталкиваться с расхождением между значениями объективных признаков воспаления и оценкой, которую дает пациент [7]. Такая несогласованность может быть обусловлена как несовершенством объективных параметров, так и некорректной оценкой пациента, который не всегда может понять, влияет ли на его самочувствие хронический артрит или факторы, не имеющие прямой связи с воспалением. Между тем для выбора адекватной противоревматической терапии очень важно корректно определить уровень воспалительной активности заболевания.

Наличие хронических изменений опорно-двигательного аппарата и сопутствующих нарушений оказывает мощное психологическое воздействие на пациента и может стать причиной формирования стойкого негативного эмоционального фона, который способствует развитию депрессии [8]. В свою очередь, психологический статус может существенно влиять на восприятие пациентом имеющихся у него нарушений. Оценка пациентом своего состояния — важнейший компонент количественных методов определения воспалительной активности, которые применяются для выбора тактики медикаментозной терапии.

Современные рекомендации по лечению РА предусматривают обязательное использование суммарных индексов для мониторингирования активности заболевания и оценки эффективности проводимой терапии, но ни один из них не считается предпочтительным [9]. По мнению экспертов

Таблица 1. Клиническая характеристика больных РА
Table 1. Clinical characteristics of patients with RA

Показатель	Значение
Возраст, годы, $M \pm \sigma$	56,5 $\pm$ 12,5
Пол, женщины/мужчины, n	29/9
Длительность болезни, годы, $M \pm \sigma$	6,0 $\pm$ 9,0
РФ+, n	36
АЦЦП+, n	37
ООВ по ВАШ, мм, $M \pm \sigma$	33,0 $\pm$ 20,1
Боль по ВАШ, мм, $M \pm \sigma$	17,4 $\pm$ 12,8
ООВ по ВАШ, мм, $M \pm \sigma$	28,8 $\pm$ 15,9
ЧПС, $M \pm \sigma$	2,6 $\pm$ 2,7
ЧБС, $M \pm \sigma$	4,7 $\pm$ 3,3
СОЭ, мм/ч, $M \pm \sigma$	17,4 $\pm$ 12,8
DAS28, $M \pm \sigma$	3,8 $\pm$ 1,1
CDAI, $M \pm \sigma$	13,5 $\pm$ 9,1
RAPID3, $M \pm \sigma$	8,3 $\pm$ 5,9
HAQ, $M \pm \sigma$	0,61 $\pm$ 0,53
ИМТ, кг/м ² , $M \pm \sigma$	26,1 $\pm$ 5,3

Примечание. ИМТ — индекс массы тела.
Note. BMI — body mass index.

Таблица 2. Активность РА у обследованных, n
Table 2. RA disease activity in the examinees, n

Активность	DAS28	CDAI	RAPID3
Высокая	4	7	9
Умеренная	21	13	13
Низкая	9	17	7
Ремиссия	4	1	9

EULAR (European League Against Rheumatism), обязательным компонентом индекса активности является суставной счет, который обычно включает число болезненных суставов (ЧБС) и число припухших суставов (ЧПС) [10]. На сегодняшний день широко применяются три валидированных индекса, которые удовлетворяют этому требованию: DAS28 (Disease Activity Score), SDAI (Simplified Disease Activity Index) и CDAI (Clinical Disease Activity Index). Ключевыми компонентами каждого из них являются общая оценка больного (ООБ) и ЧБС. На величину этих параметров может существенно повлиять не только воспалительный процесс, но и такие факторы, как центральная сенситизация и психологические особенности больного. Между тем связь традиционных показателей воспалительной активности с психологическим статусом пациента изучена недостаточно.

Цель исследования — изучение взаимосвязи психологических факторов и признаков активности РА у пациентов,

которые длительно наблюдались после назначения терапии, проводившейся по принципу «Лечение до достижения цели».

Пациенты и методы. В исследование включено 38 пациентов с РА, длительно наблюдавшихся в рамках программы РЕМАРКА. Среди них было 29 женщин и 9 мужчин в возрасте от 33 до 80 лет (средний возраст 56,5 $\pm$ 12,5 года) с длительностью заболевания в среднем 6,0 $\pm$ 9,0 года (табл. 1). В начале наблюдения у всех больных отмечалась высокая воспалительная активность, а длительность РА не превышала 3 лет. Всем больным назначали метотрексат (МТ) подкожно по 10 мг/нед с быстрой эскалацией дозы до 20–30 мг/нед. Если через 3 мес была достигнута ремиссия или снижение SDAI на 17 баллов, продолжали терапию МТ. При недостаточной эффективности к лечению добавляли ГИБП. Если первый ГИБП был недостаточно эффективен, его заменяли на ГИБП другого класса. При развитии стойкой ремиссии решали вопрос об отмене ГИБП, и лечение МТ продолжалось. В случае обострения после отмены ГИБП возобновляли терапию этим же препаратом.

В настоящее исследование вошли пациенты, которым лечение по программе РЕМАРКА было назначено не менее 5 лет назад. Всем больным проводили клиническое обследование, регистрировали ООВ, общую оценку врача (ООВ), оценку боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ, мм), ЧБС, ЧПС. Определяли функциональный статус по опроснику HAQ (Health Assessment Questionnaire), качество жизни по SF-36 (Short Form-36), характер боли по painDETECT, наличие тревоги и депрессии по HADS (Hospital Anxiety and Depression scale). Пациенты также заполняли опросники жизнестойкости (ЖСТ) и общей самоэффективности (СЭФ). Активность заболевания оценивали по DAS28, CDAI и RAPID3 (Routine Assessment of Patient Index Data 3). Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Статистическая обработка проводилась с использованием t-критерия Стьюдента и коэффициента корреляции Спирмена. Данные представлены в виде среднего и стандартного отклонения ($M \pm \sigma$).

Результаты. У 33 из 38 больных была развернутая, у 5 — поздняя стадия РА. Позитивность по ревматоидному фактору (РФ) выявлена у 36 пациентов, по антителам к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) — у 37. У 21 больного был I, у 16 — II и у 1 — III функциональный класс.

На момент обследования 9 больных получали комбинированную терапию МТ и адалимумабом (АДА), 2 — МТ и цертолизумаба пэголом (ЦЗП), 1 — лефлуномидом (ЛЕФ) и АДА, 1 — ЛЕФ и абатацептом (АБЦ). У 11 проводилась монотерапия МТ, у 3 — ЛЕФ, у 2 — сульфасалазином, у 1 — АДА, у 1 — АБЦ и у 1 — ЦЗП; 4 больных не получали ГИБП и БПВП; 8 больных принимали глюкокортикоиды (ГК).

У большинства пациентов была умеренная или низкая активность заболевания (табл. 2).

У 13 больных отмечалась субклинически или клинически выраженная тревога (>8 баллов по HADS), у 4 — субклинически или клинически выраженная депрессия (>8 баллов по HADS). У 14 больных при использовании опросника painDETECT выявлена вероятная или определенная симптоматика невропатической боли. В 24 случаях она отсутствовала. Средние значения ЖСТ и отдельных ее компонентов — вовлеченности (ВВЛ), контроля (КНТ) и принятия риска (ПР) — были сопоставимы с соответствующими попу-

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ / ORIGINAL INVESTIGATIONS

ляционными показателями для данной возрастной группы (табл. 3). Общая оценка СЭФ в среднем по группе составляла $29,8 \pm 5,9$ (в популяции $33,2 \pm 4,6$).

У пациентов, имевших ЖСТ ниже средней по группе, отмечались значимо более высокие значения ООБ, ООВ, ЧПС, ЧБС, CDAI и RAPID3, чем при среднем и более высоком ее уровне (табл. 4). Аналогичная тенденция прослеживалась и для отдельных компонентов ЖСТ. Однако для них выявленные различия не достигали статистической значимости. Мы не обнаружили связи показателей воспалительной активности с результатом общей оценки СЭФ.

Наблюдалась значимая обратная корреляция ЖСТ, ВВЛ и КНТ с оценкой выраженности тревоги и депрессии по

Таблица 3. ЖСТ в группе больных РА и в общей популяции
Table 3. Res in the group of patients with RA and in the general population

Показатель	РА, $M \pm \delta$ ($56,5 \pm 12,5$ года)	Общая популяция, М	
		>35 лет	<35 лет
ЖСТ	$81,2 \pm 21,7$	79,8	85,2
ВВЛ	$37,8 \pm 9,3$	36,6	38,0
КНТ	$27,7 \pm 8,8$	27,6	29,8
ПР	$17,0 \pm 8,1$	15,5	17,3

Таблица 4. Связь ЖСТ и ее компонентов с показателями воспалительной активности у больных РА, $M \pm \sigma$
Table 4. Association of Res, its components with the indicators of inflammatory activity in patients with RA ($M \pm \sigma$)

Показатель	ЖСТ		ВВЛ		КНТ		ПР	
	≥ 81	<81	≥ 38	<38	≥ 28	<28	≥ 17	<17
Боль, мм	$27,4 \pm 14,5$	$45,3 \pm 24,1^{**}$	$30,9 \pm 18,2$	$40,8 \pm 23,7$	$28,2 \pm 14,6$	$42,1 \pm 24,2^*$	$32,5 \pm 17,0$	$39,3 \pm 25,1$
ООБ, мм	$26,0 \pm 16,9$	$40,8 \pm 21,0^*$	$29,2 \pm 20,6$	$36,8 \pm 19,5$	$28,2 \pm 17,4$	$36,9 \pm 21,8$	$32,3 \pm 19,7$	$33,6 \pm 21,3$
ЧПС	$1,7 \pm 1,8$	$3,6 \pm 3,2^*$	$2,0 \pm 2,3$	$3,2 \pm 3,0$	$1,8 \pm 1,8$	$3,2 \pm 3,2$	$2,9 \pm 3,2$	$2,3 \pm 3,1$
ЧБС	$3,6 \pm 2,3$	$6,0 \pm 3,9^*$	$4,0 \pm 3,0$	$5,5 \pm 3,6$	$3,7 \pm 2,0$	$5,6 \pm 4,0$	$5,1 \pm 3,7$	$4,4 \pm 3,0$
ООВ, мм	$24,0 \pm 14,0$	$34,1 \pm 16,7^*$	$25,5 \pm 15,9$	$32,1 \pm 15,7$	$25,8 \pm 14,2$	$31,1 \pm 17,2$	$28,9 \pm 16,0$	$28,6 \pm 16,4$
CDAI	$10,4 \pm 6,3$	$17,1 \pm 10,5^*$	$11,4 \pm 8,1$	$15,6 \pm 9,7$	$10,9 \pm 6,4$	$15,7 \pm 10,5$	$14,1 \pm 9,6$	$12,9 \pm 8,7$
RAPID3	$5,6 \pm 3,5$	$11,3 \pm 6,7^{**}$	$6,5 \pm 4,8$	$10,1 \pm 6,6$	$5,5 \pm 3,8$	$10,6 \pm 6,5^{**}$	$7,6 \pm 5,4$	$9,0 \pm 6,5$
DAS28	$3,5 \pm 0,8$	$4,1 \pm 1,3$	$3,7 \pm 1,0$	$3,8 \pm 1,3$	$3,5 \pm 0,8$	$4,0 \pm 1,3$	$3,8 \pm 1,1$	$3,7 \pm 1,2$
HAQ	$0,47 \pm 0,50$	$0,77 \pm 0,53$	$0,51 \pm 0,55$	$0,72 \pm 0,50$	$0,52 \pm 0,51$	$0,69 \pm 0,55$	$0,57 \pm 0,53$	$0,65 \pm 0,64$

* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$.

HADS (табл. 5). В то же время мы не наблюдали значимой связи ПР и СЭФ с показателями тревоги и депрессии.

У пациентов с субклинически и клинически выраженной тревогой и депрессией ЖСТ, ВВЛ и КНТ были значимо ниже, чем у пациентов без тревоги и депрессии, тогда как ПР и СЭФ в этих группах существенно не различались (рис. 1, 2). Наличие признаков невропатической боли также ассоциировалось со значимым снижением ЖСТ, ВВЛ и КНТ при отсутствии существенных различий по ПР и СЭФ (рис. 3).

Мы наблюдали значимую положительную корреляцию ЖСТ, ВВЛ и КНТ с качеством жизни, которое оценивалось по SF-36 (табл. 6). Эти параметры коррелировали практически со всеми шкалами SF-36. В то же время нам не удалось обнаружить значимой связи ПР, СЭФ, выраженности тревоги и депрессии по HADS с показателями качества жизни больных.

Обсуждение. В настоящее время мы не можем оценивать активность РА, опираясь только на объективные признаки. Сами по себе они не позволяют с уверенностью судить о выраженности имеющихся у больного воспалительных изменений. Поэтому для определения уровня активности РА большое значение имеют параметры, которые оцениваются с участием больного. К их числу относятся боль, ООБ, ЧБС, функциональный статус и ООВ. На величину этих показателей может влиять не только выраженность воспалительных изменений суставов, но и особенности восприятия пациентом своего заболевания.

Примерно у 30% больных РА отмечаются стойкая боль, утомляемость и функциональные нарушения на фоне низких значений объективных признаков воспаления [11]. Такое расхождение указывает на необходимость учитывать влияние дополнительных факторов, не связанных непосредственно с имеющимися у него воспалительными изменениями. Одним из наиболее значимых факторов является психологический статус больного. Наличие хронического заболе-

Таблица 5. Связь психологических факторов с выраженностью тревоги и депрессии по HADS (коэффициент корреляции Спирмена) у больных РА

Table 5. Association of psychological factors with the level of anxiety and depression, as assessed by HADS (Spearman's correlation coefficient) in patients with RA

Показатель	Тревога	Депрессия
ЖСТ	-0,749*	-0,615*
ВВЛ	-0,799*	-0,630*
КНТ	-0,698*	-0,539*
ПР	-0,310	-0,246
СЭФ	-0,237	-0,153

* $p < 0,01$.

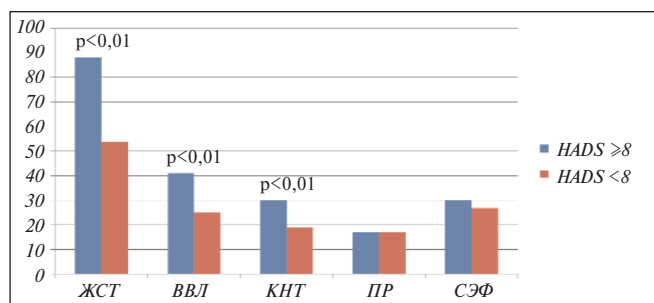


Рис. 1. Связь психологических факторов с оценкой выраженности тревоги по HADS

Fig. 1. Association of psychological factors with the assessment of the level of anxiety by HADS

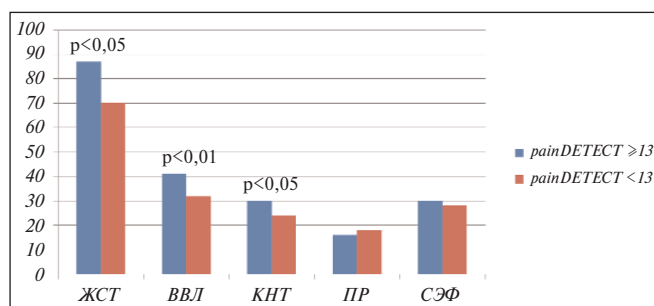


Рис. 3. Связь показателей психологического статуса с наличием признаков невропатической боли

Fig. 3. Association of measures of the psychological status with the presence of the signs of neuropathic pain

вания, имеющего неопределенный прогноз и сопровождающегося стойким болевым синдромом, нередко приводит к развитию тревожно-депрессивных расстройств, которые коррелируют с активностью заболевания и обычно рассматриваются как коморбидная патология [12].

Выраженность психологического дистресса по данным опросников для оценки тревоги и депрессии являлась одним из ключевых факторов, определяющих значение ООБ при РА [13]. В то же время сама по себе вероятность возникновения тревоги и депрессии во многом зависит от психологических особенностей пациента. Так, S. Ryan и B. McGuire [14] обследовали 317 больных РА с помощью опросников, характеризующих боль, тревогу, депрессию, катастрофизацию боли, болевую СЭФ, автономность, связанность и компетентность. Авторы показали, что большая связанность ассоциировалась с меньшей выраженностью депрессии, а большая автономность являлась предиктором менее выраженной тревожности.

Существенное значение для понимания психологических особенностей пациента может иметь исследование его ЖСТ (hardiness), которую можно определить как систему убеждений о себе, о мире, о своих отношениях с миром [15]. Ее прикладное значение обусловлено ролью, которую она играет в противостоянии стрессовым ситуациям. ЖСТ считается ключевой личностной составляющей, опосредующей влияние стрессогенных факторов на соматическое и душевное здоровье, а также на успешность деятельности.

Принято выделять три сравнительно автономных компонента ЖСТ – ВВЛ, КНТ и ПР. Выраженность каждого из них препятствует возникновению внутреннего напряжения

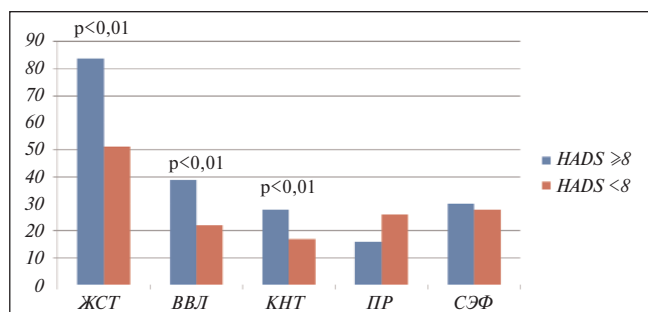


Рис. 2. Связь психологических факторов с оценкой выраженности депрессии по HADS

Fig. 2. Association of psychological factors with the assessment of the level of depression by HADS

в стрессовых ситуациях. ВВЛ характеризует уверенность человека в том, что вовлеченность в происходящее дает ему максимальный шанс найти для себя нечто значимое и интересное. КНТ – это убежденность в том, что борьба позволяет повлиять на результат происходящего. ПР – убежденность человека в том, что все, что с ним происходит, способствует его развитию. Компоненты ЖСТ формируются в детстве и в подростковом возрасте. Позднее их можно развивать с помощью специального тренинга.

Тест ЖСТ представляет собой адаптированный опросник Hardiness Survey, который был разработан S.R. Maddi [16]. Он переведен на русский язык и валидирован в российской популяции. С помощью данного опросника была обнаружена четкая обратная зависимость между выраженностью компонентов ЖСТ и вероятностью развития серьезного заболевания в течение года после возникновения стрессовой ситуации. При низкой выраженности всех трех компонентов ЖСТ вероятность заболевания составляла 92,5%, при высоком уровне одного из компонентов – 71,8%, при высоком уровне двух компонентов – 57,7%, при высоком уровне всех трех компонентов – 1,1% [16]. Особое значение ЖСТ имеет при тяжелых и терминальных заболеваниях [17]. Таким пациентам она помогает эффективно адаптироваться к своему состоянию и избегать отчаяния и ощущения беспомощности.

В популяционных исследованиях ЖСТ не различалась у мужчин и женщин и не зависела от образования, но с возрастом несколько снижалась [15]. В нашей группе больных РА значения ЖСТ и отдельных ее компонентов были сопоставимы с популяционными показателями для соответствующей возрастной группы. Это позволяет предположить, что само по себе наличие хронического воспалительного заболевания суставов в течение 5–6 лет не оказало существенного влияния на ЖСТ. В то же время мы наблюдали значимую взаимосвязь ЖСТ с показателями активности заболевания. Так, у пациентов, имевших ЖСТ ниже средней по группе, параметры ООБ, ЧПС, ЧБС, CDAI и RAPID3 были значительно выше, чем у больных с более высоким уровнем ЖСТ.

Аналогичная зависимость прослеживается и для отдельных компонентов ЖСТ. Пониженные значения ВВЛ и КНТ ассоциировались со значимым повышением показателей воспалительной активности. Такая связь может быть обусловлена разными причинами. С одной стороны, пониженная ЖСТ ассоциируется с низкой устойчивостью к стрессовым ситуациям. Она может негативно повлиять на

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ / ORIGINAL INVESTIGATIONS

Таблица 6. Связь психологических факторов с качеством жизни у больных РА
Table 6. Association of psychological factors with quality of life in patients with RA

Показатель	ФФ	РФФ	Боль	ОСЗ	ЖСП	СФ	РЭФ	ПЗ	ФКЗ	ПКЗ
ЖСТ	0,372*	0,504**	0,384*	0,527**	0,780**	0,513**	0,410*	0,759**	0,375*	0,690**
ВВЛ	0,350*	0,476**	0,321	0,530**	0,760**	0,525**	0,486**	0,805**	0,335*	0,740**
КНТ	0,367*	0,504**	0,387*	0,548**	0,779**	0,489**	0,361*	0,734**	0,424**	0,651**
ПР	0,027	0,188	0,155	0,078	0,302	0,192	0,078	0,284	0,030	0,240
СЭФ	0,026	0,056	0,143	0,252	0,213	0,188	0,025	0,401*	0,052	0,261
Тревога	0,030	0,011	-0,124	-0,041	0,142	0,054	0,014	-0,056	-0,057	-0,016
Депрессия	0,100	-0,013	0,008	-0,008	0,050	-0,066	0,087	-0,037	0,016	-0,071

Примечание. *— $p < 0,05$; **— $p < 0,01$; ФФ — физическое функционирование; РФФ — ролевое физическое функционирование; ОСЗ — общее состояние здоровья; ЖСП — жизнеспособность; СФ — социальное функционирование; РЭФ — ролевое эмоциональное функционирование; ПЗ — психологическое здоровье; ФКЗ — физический компонент здоровья; ПКЗ — психический компонент здоровья.

Note. * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; PF — physical functioning; RPF — role-physical functioning; GHS — general health status; Res — resilience; SF — social functioning; REF — role-emotional functioning; PH — psychological health; PHC — the physical health component; MHC — mental health component.

восприятие пациентом своего заболевания и стать причиной завышенной оценки имеющегося дискомфорта. С другой стороны, низкая ЖСТ, по-видимому, может ассоциироваться с меньшей настойчивостью больного при решении вопросов лекарственного обеспечения, недостаточно регулярным посещением врача и менее точным соблюдением врачебных рекомендаций.

В пользу этого предположения говорит то, что ЖСТ влияла не только на те параметры, которые оценивает сам больной, но и на ЧПС, являющееся объективным показателем воспалительной активности. Пониженная ЖСТ также служила предпосылкой для развития тревоги и депрессии. У наших пациентов, имевших субклинические и клинические признаки тревоги и депрессии, ЖСТ была значительно ниже, чем при их отсутствии. В свою очередь, тревога и депрессия могут существенно повлиять на величину показателей воспалительной активности, и прежде всего на ООБ. Так, D. Challa и соавт. [13] обнаружили связь между ООБ и выраженностью тревоги и депрессии. У наших больных также была зафиксирована значимая корреляция ООБ с признаками тревоги и депрессии, которые оценивались по опроснику HADS. При этом мы наблюдали значимую обратную корреляцию ЖСТ с оценкой тревоги и депрессии по HADS.

Кроме того, пониженная ЖСТ ассоциировалась с наличием признаков невропатической боли, которая может быть обусловлена развитием неврологической патологии или центральной сенситизацией. Мы не проводили неврологическое обследование и поэтому не можем полностью исключить наличие у наших больных неврологических нарушений. Однако явных признаков туннельных синдромов при объективном обследовании не отмечалось, а наличие полиневропатии в данной группе представляется маловероятным, поскольку ее развитие связано с васкулитом, обусловленным высокой воспалительной активностью [18]. Между тем у наших пациентов невропатическая боль обычно наблюдается на фоне умеренной или низкой активности РА. Высокая активность заболевания по DAS28 была лишь у 2 из 14 пациентов с невропатической болью. Поэтому наиболее вероятной причиной ее возникновения представляется центральная сенситизация. Полученные нами дан-

ные позволяют предположить, что пониженная ЖСТ может способствовать формированию таких изменений.

Мы также выявили значимую корреляцию ЖСТ и отдельных ее компонентов с качеством жизни больных, которое оценивалось по SF-36. ЖСТ коррелировала со всеми шкалами SF-36, и такая зависимость может быть обусловлена как особенностями восприятия пациентом своего заболевания, так и более высокой воспалительной активностью, которая зафиксирована при низких значениях ЖСТ.

Еще одним инструментом для оценки психологического статуса пациента в настоящем исследовании стал тест общей СЭФ. Концепция СЭФ была разработана A. Bandura [19], который определил ее как уверенность человека в том, что он может выполнить определенную задачу и получить желаемый результат. СЭФ рассматривается как основная движущая сила развития мотивации и психологического благополучия. Высокая СЭФ облегчает процесс принятия решения и ассоциируется с большей готовностью рисковать, низкая СЭФ — с депрессией, тревогой и беспомощностью. J. Martinez-Calderon и соавт. [20], которые обобщили материалы 11 исследований, посвященных изучению СЭФ при РА, сообщают, что в 4 из 5 работ более высокий уровень СЭФ ассоциировался с меньшей интенсивностью боли, а в 3 из 4 — с более благоприятным функциональным статусом, еще в 3 исследованиях отмечалась значимая корреляция СЭФ с качеством жизни больных.

Шкала общей СЭФ была разработана M. Jerusalem и R. Schwarzer [21]. Позднее она была переведена на русский язык и валидирована в российской популяции [22]. В нашей группе больных показатели СЭФ, как и ЖСТ, были сопоставимы с популяционным уровнем. Однако, в отличие от ЖСТ, мы не смогли обнаружить значимой связи СЭФ с воспалительной активностью, тревогой, депрессией и качеством жизни больных. Не исключено, что такой результат может быть обусловлен сравнительно небольшим количеством больных, включенных в настоящее исследование. В то же время даже на такой небольшой выборке мы наблюдали отчетливую связь ЖСТ с ключевыми показателями воспалительной активности, выраженностью психологического дистресса и качеством жизни больных.

Сегодня показатели воспалительной активности, которые оцениваются с участием пациента, являются одним из

основных компонентов количественных методов определения активности РА. На результат ее оценки существенное влияние может оказать восприятие пациентом своего заболевания. При этом дискомфорт, который испытывает больной, зависит не только от имеющихся у него воспалительных изменений, но и от ряда других факторов. В настоящей работе мы оценивали статус больных, которым на ранней стадии РА своевременно назначалась активная противоревматическая терапия в полном соответствии с современными рекомендациями по лечению данного заболевания. Как показало последующее наблюдение в условиях реальной клинической практики, у большинства из них не достигнуто стойкое снижение воспалительной активности до целевого уровня (ремиссии или низкой активности).

Полученные нами результаты позволяют предположить, что одним из значимых факторов, определяющих недостаточную эффективность терапии, может быть низ-

кий уровень ЖСТ пациентов, не позволяющий им адекватно адаптироваться к стрессовой ситуации. Мы наблюдали значимую взаимосвязь ЖСТ и отдельных ее компонентов с основными показателями воспалительной активности и качеством жизни больных. Кроме того, низкая ЖСТ являлась также предиктором возникновения тревоги, депрессии и невропатической боли. Полученные данные позволяют предположить, что низкая ЖСТ может, с одной стороны, снижать эффективность проводимой терапии (за счет недостаточной исполнительности пациента), а с другой — исказить результат оценки воспалительной активности (за счет влияния на восприятие пациентом своего заболевания).

Заключение. Таким образом, необходимы дальнейшие исследования для разработки рекомендаций по оценке психологических факторов, способных влиять на эффективность лечения и оценку воспалительной активности при РА.

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

1. Каратеев АЕ, Насонов ЕЛ. Хроническая боль и центральная сенситизация при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях: патогенез, клинические проявления, возможность применения таргетных базисных противовоспалительных препаратов. Научно-практическая ревматология. 2019;57(2):197-209. [Karateev AE, Nasonov EL. Chronic pain and central sensitization in immuno-inflammatory rheumatic diseases: pathogenesis, clinical manifestations, the possibility of using targeted disease modifying antirheumatic drugs. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2019;57(2):197-209. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2019-197-209
2. Амирджанова ВН, Погожева ЕЮ, Каратеев АЕ и др. Ревматоидный артрит в реальной клинической практике. Результаты проекта «Компьютерные терминалы самооценки для пациентов с ревматическими заболеваниями» («ТЕРМИНАЛ-И»). Современная ревматология. 2019;13(2):25-30. [Amirdzhanova VN, Pogozheva EYu, Karateev AE, et al. Rheumatoid arthritis in real clinical practice. Results of the «Computer Terminals of Self-Assessment for Patients with Rheumatic Diseases» («TERMINAL-I») project. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2019;13(2):25-30. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2019-2-25-30
3. Лиля АМ, Гордеев АВ, Олюнин ЮА, Галушко ЕА. Мультиморбидность в ревматологии. От комплексной оценки болезни — к оценке комплекса болезней. Современная ревматология. 2019;13(3):4-9. [Lila AM, Gordeev AV, Olyunin YuA, Galushko EA. Multimorbidity in rheumatology. From comprehensive assessment of disease to evaluation of a set of diseases. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2019;13(3):4-9. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2019-3-4-9
4. Насонов ЕЛ. Перспективы анти-В-клеточной терапии в ревматологии. Научно-практическая ревматология. 2018;56(5):539-48. [Nasonov EL. Prospects for anti-B-cell therapy in rheumatology. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(5):539-48. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2018-539-548
5. Насонов ЕЛ. Рекомендации EULAR по диагностике и лечению раннего артрита: 2016. Научно-практическая ревматология. 2017;55(2):138-50. [Nasonov EL. The 2016 EULAR guidelines for the diagnosis and treatment of early arthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(2):138-50. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2017-138-150
6. Насонов ЕЛ, Лиля АМ. Ингибция интерлейкина 6 при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях: достижения, перспективы и надежды. Научно-практическая ревматология. 2017;55(6):590-9. [Nasonov EL, Lila AM. Inhibition of interleukin 6 in immune inflammatory rheumatic diseases: achievements, prospects, and hopes. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(6):590-9. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2017-590-599
7. Насонов ЕЛ, Олюнин ЮА, Лиля АМ. Ревматоидный артрит: проблемы ремиссии и резистентности к терапии. Научно-практическая ревматология. 2018;56(3):263-71. [Nasonov EL, Olyunin YuA, Lila AM. Rheumatoid arthritis: the problems of remission and therapy resistance. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(3):263-71. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2018-263-271
8. Лисицына ТА, Вельтищев ДЮ, Лиля АМ, Насонов ЕЛ. Интерлейкин 6 как патогенетический фактор, опосредующий формирование клинических проявлений, и мишень для терапии ревматических заболеваний и депрессивных расстройств. Научно-практическая ревматология. 2019;57(3):318-27. [Lisitsyna TA, Vel'tishchev DYU, Lila AM, Nasonov EL. Interleukin 6 as a pathogenic factor mediating clinical manifestations and a therapeutic target for rheumatic diseases and depressive disorders. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2019;57(3):318-27. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2019-318-327
9. Олюнин ЮА. Оценка активности заболевания при ревматоидном артрите: рекомендации и практика. Современная ревматология. 2014;8(2):15-20. [Olyunin YuA. Assessment of disease activity in rheumatoid arthritis: recommendations and practice. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2014;8(2):15-20. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2014-2-15-20
10. Smolen JS, Landewe RBM, Bijlsma JWJ, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update. *Ann Rheum Dis*. 2020 Jan 22. pii: annrheumdis-2019-216655. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-216655 [Epub ahead of print].
11. Desthieux C, Hermet A, Granger B, et al. Patient-Physician Discordance in Global Assessment in Rheumatoid Arthritis: A Systematic Literature Review With Meta-Analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2016 Dec;68(12):1767-1773. doi: 10.1002/acr.22902.
12. Абрамкин АА, Лисицына ТА, Вельтищев ДЮ и др. Факторы, влияющие на эффективность терапии у больных ревматоидным артритом: роль коморбидной психической и соматической патологии. На-

- учно-практическая ревматология. 2018; 56(4):439-48.
- [Abramkin AA, Lisitsyna TA, Vel'tishchev DYU, et al. Factors influencing the efficiency of therapy in patients with rheumatoid arthritis: the role of comorbid mental and somatic diseases. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2018; 56(4):439-48. (In Russ.)). doi: 10.14412/1995-4484-2018-439-448
13. Challa DNV, Crowson CS, Davis JM 3rd. The Patient Global Assessment of Disease Activity in Rheumatoid Arthritis: Identification of Underlying Latent Factors. *Rheumatol Ther*. 2017 Jun;4(1):201-8. doi: 10.1007/s40744-017-0063-5
14. Ryan S, McGuire B. Psychological predictors of pain severity, pain interference, depression, and anxiety in rheumatoid arthritis patients with chronic pain. *Br J Health Psychol*. 2016 May;21(2):336-50. doi: 10.1111/bjhp.12171
15. Леонтьев ДА, Рассказова ЕИ. Тест жизнестойкости. Москва: Смысл; 2006. 63 с. [Leont'ev DA, Rasskazova EI. *Test zhiznestoikosti* [Test of viability]. Moscow: Smysl; 2006. 63 p.].
16. Maddi SR. Hardiness Training at Illinois Bell Telephone, Health promotion evaluation. Stevens Point: National Wellness Institute; 1987. P. 101-15.
17. Maddi S. Prolonging Life by Heroic Measures: a Humanistic Existential Perspective. In: Cosna PT, van den Bos GR, editors. *Psychological Aspects of Serious Illness: Chronic Conditions, Fatal Diseases, and Clinical Care*. Washington: APA; 2003. P. 153-84.
18. Agarwal V, Singh R, Wiclaf, et al. A clinical, electrophysiological, and pathological study of neuropathy in rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol*. 2008 Jul;27(7):841-4. Epub 2007 Dec 15.
19. Bandura A. Self-efficacy: toward a unifying theory of behavioral change. *Psychol Rev*. 1977 Mar;84(2):191-215.
20. Martinez-Calderon J, Meeus M, Struyf F, et al. The role of self-efficacy in pain intensity, function, psychological factors, health behaviors, and quality of life in people with rheumatoid arthritis: A systematic review. *Physiother Theory Pract*. 2020 Jan;36(1):21-37. doi: 10.1080/09593985.2018.1482512. Epub 2018 Jun 6.
21. Jerusalem M., Schwarzer R. Selbstwirksamkeit (Self-efficacy). Skalen zur Befindlichkeit und Persönlichkeit. *Research Report №5*. Berlin; 1986. P. 15-28.
22. Шварцер Р, Ерусалем М, Ромек В. Русская версия шкалы общей само-эффективности Р. Шварцера и М. Ерусалема. *Иностранная психология*. 1996;(7):71-7. [Shvarts R, Erusalem M, Romek V. Russian version of the General self-efficacy scale by R. Schwarzer and M. Erusalem. *Inostrannaya psikhologiya*. 1996;(7):71-7. (In Russ.)].

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

20.03.2020/15.04.2020/22.04.2020

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

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

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

Рыбакова В.В. <https://orcid.org/0000-0003-1404-4963>

Олюнин Ю.А. <https://orcid.org/0000-0002-8665-7980>

Лихачева Э.В. <https://orcid.org/0000-0002-0033-601X>

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

Клиническая симптоматика поражения суставов при синдроме Лефгрена

Егорова О.Н.¹, Белов Б.С.¹, Романова К.Г.²

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

²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова»

Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

¹Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; ²Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

Цель исследования — изучение поражения суставов и лабораторно-инструментальных особенностей при синдроме Лефгрена (СЛ) у больных, направленных в ревматологический центр.

Пациенты и методы. В исследование продолжительностью 5 лет включено 142 пациента обоего пола (31 мужчина и 111 женщин, средний возраст $39,3 \pm 11,1$ года) с узловой эритемой (УЭ), сопровождавшейся полиартралгиями или артритом. Всем пациентам проводили комплексное клиническое, лабораторное и инструментальное обследование, включая УЗИ суставов и компьютерную томографию органов грудной клетки.

Результаты и обсуждение. В 96% случаев выявлена распространенная УЭ, которая коррелировала с уровнем СРБ ($p=0,006$; $r=0,38$). У 124 (87%) пациентов наблюдались признаки поражения суставов с преимущественно периартикулярными изменениями в области голеностопных суставов. Отмечена взаимосвязь длительности суставного синдрома с длительностью воспалительных изменений подкожной клетчатки и количеством узлов ($p=0,02$; $r=0,45$). Уровень СРБ имел значимую прямую корреляцию с количеством узлов ($p=0,008$; $r=0,29$) и выраженностью суставного синдрома ($p=0,003$; $r=0,29$). Повышенный уровень ангиотензин-превращающего фермента выявлен у 97 (78%) пациентов. Поражение суставов значимо чаще сочеталось с I рентгенологической стадией саркоидоза (Ср; $p=0,03$). В группе со II стадией Ср преобладали мужчины ($p=0,04$) и в 4,8 раза чаще встречалось слияние подкожных узлов в конгломераты ($p=0,002$).

Заключение. Поражение суставов может быть одним из первых признаков СЛ, что требует координации действий врачей различных специальностей с целью своевременной диагностики, оценки активности и выбора адекватного терапевтического подхода.

Ключевые слова: поражение суставов; узловая эритема; саркоидоз; синдром Лефгрена.

Контакты: Ольга Николаевна Егорова; onegorova@yandex.ru

Для ссылки: Егорова ОН, Белов БС, Романова КГ. Клиническая симптоматика поражения суставов при синдроме Лефгрена. Современная ревматология. 2020;14(2):35–40. DOI: 10.14412/1996-7012-2020-2-35-40

Clinical symptoms of joint damage in Löfgren's syndrome

Egorova O.N.¹, Belov B.S.¹, Romanova K.G.²

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow; ²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University), Moscow

¹34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia; ²8, Trubetskaya St., Build. 2, Moscow 119991, Russia

Objective: to investigate joint damage and laboratory and instrumental features in Löfgren's syndrome (LS) in patients referred to the Rheumatology Center.

Patients and methods. The five-year investigation enrolled 142 patients of both sexes (31 men and 111 women; mean age, 39.3 ± 11.1 years) with erythema nodosum (EN) accompanied by polyarthralgias or arthritis. All the patients underwent comprehensive clinical, laboratory and instrumental examinations, including joint ultrasound and chest computed tomography.

Results and discussion. Disseminated EN that was correlated with the level of CRP was detected in 96% of cases ($p=0.006$; $r=0.38$). The signs of joint damage with predominantly periarticular changes in the ankle joints were observed in 124 (87%) patients. There was a relationship of the duration of the articular syndrome to that of inflammatory changes in subcutaneous tissue and to the number of nodules ($p=0.02$; $r=0.45$). The level of CRP had a significant direct correlation with the number of nodules ($p=0.008$; $r=0.29$) and the severity of the articular syndrome ($p=0.003$; $r=0.29$). Elevated levels of angiotensin-converting enzyme were found in 97 (78%) patients. Joint damage was significantly more frequently combined with X-ray Stage I sarcoidosis (Sr) ($p=0.03$). The Stage II Sr showed a male preponderance ($p=0.04$) and a 4.8-fold increase in the merging of subcutaneous nodes into conglomerates ($p=0.002$).

Conclusion. Joint damage may be one of the first signs of LS, which requires that physicians of various specialties should coordinate their actions to timely diagnose, assess activity, and choose an adequate therapeutic approach.

Keywords: joint damage; erythema nodosum; sarcoidosis; Löfgren's syndrome.

Contact: Olga Nikolaevna Egorova; onegorova@yandex.ru

For reference: Egorova ON, Belov BS, Romanova KG. Clinical symptoms of joint damage in Löfgren's syndrome. Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal; 2020;14(2):35–40. DOI: 10/14412/1996-7012-2020-2-35-40

До 43% случаев поражения опорно-двигательной системы обусловлено ревматическими заболеваниями [1]. Нередко клиническая картина суставного синдрома оказывает неоценимую помощь в диагностике ряда других системных заболеваний. Одним из таких «великих имитаторов» (great mimicker) клинических проявлений является саркоидоз (Ср), или болезнь Бенье–Бека–Шауманна. Ср – это системное заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся активацией Т-лимфоцитов и макрофагов, что приводит к образованию неказеифицирующихся (без некроза) гранул в пораженных тканях [2–4]. Первое описание Ср, принадлежащее английскому хирургу-дерматологу J. Hutchinson, появилось в 1877 г. В 1889 г. во Франции E. Beunier предложил термин «lupus pernio». В это же время в Норвегии С. Böck, изучая гистологические изменения кожи, назвал болезнь «множественным доброкачественным саркоидозом кожи». Следует отметить труды шведа Y. Saumanna – именно он в 1916 г. охарактеризовал двустороннюю лимфаденопатию корней легких. Его соотечественник S. Löfgren в 1946 г. описал синдром, включавший узловатую эритему (УЭ), двустороннюю лимфаденопатию и полиартрит. Ученый предположил вирусную этиологию болезни, указал на процессы нарушения обмена кальция и отрицал связь заболевания с туберкулезом. В 1934 г. в Страсбурге на съезде дерматологов было введено официальное понятие «болезнь Бенье–Бека–Шауманна», однако почти через 15 лет в Вашингтоне болезнь приобрела название, преимущественно используемое в настоящее время, – «саркоидоз».

В России распространенность Ср составляет, по данным разных авторов, от 22 до 52,35 на 100 тыс. взрослого населения, соотношение мужчин и женщин – 1:2,8, что зависит от уровня выявляемости данного заболевания [3]. За последние 20 лет доля верифицированных случаев Ср увеличилась с 29,2 до 58,2% [4]. Высокая распространенность Ср отмечается в скандинавских странах – до 64 на 100 тыс. населения, тогда как в Японии она составляет 1,01 на 100 тыс. (0,73 для мужчин и 1,28 для женщин) [5, 6].

В соответствии с национальными клиническими рекомендациями принято выделять клинико-патогенетические варианты, или фенотипы, болезни по локализации: классический с преобладанием внутригрудных (легочных) поражений; генерализованный с преобладанием внегрудных поражений, а также по особенностям течения: острое начало (синдромы Лефгрена – СЛ, Хеерфорда–Вальденстрема и др.); изначально хроническое и рецидивирующее течение; Ср у детей в возрасте до 6 лет; Ср, рефрактерный к лечению глюкокортикоидами (ГК) [3, 7–10].

Частота вовлечения в воспалительный процесс суставов (голеностопных, коленных, локтевых) при остром течении Ср достигает 90% [2, 3, 10, 11]. Поражение суставов характеризуется периартикулярными изменениями, теносиновитом, дактилитом, поражением костей и миопатиями.

Как правило, к ревматологу обращаются пациенты преимущественно с ранними стадиями заболевания, у которых суставной синдром сочетается с УЭ, лихорадочной реакцией и внутригрудной лимфаденопатией, что соответствует острому варианту течения Ср – СЛ. В то же время полиморфизм клинической картины у этих больных нередко служит источником диагностических ошибок.

Цель исследования – изучение суставного синдрома, лабораторных и инструментальных данных при СЛ у больных, направленных в ревматологический центр.

Пациенты и методы. В исследование продолжительностью 5 лет включено 142 пациента обоего пола (31 мужчина и 111 женщин, средний возраст $39,3 \pm 11,1$ года) с УЭ и поражением суставов. Медиана длительности заболевания – 1 [0,5; 2,0] мес. В исследование не включали пациентов с туберкулезом, гематологическими и онкологическими заболеваниями, беременных и кормящих женщин. Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой». Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Клиническое обследование включало тщательное изучение анамнеза и детальное физикальное исследование. Для описания патологии кожи мы оценивали распространенность поражения, локализацию, количество вовлеченных участков. Интенсивность болезненности при пальпации определяли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) при надавливании на центр узла до побеления ногтевой фаланги исследователя. Для характеристики воспалительных изменений суставов оценивали интенсивность боли по ВАШ, время, которое больной затрачивает, чтобы пройти 15 м, и результат статической пробы с удержанием груза массой 500 г на вытянутой руке. Лабораторное и инструментальное исследования включали: общий анализ крови и мочи, определение содержания трансаминаз, билирубина, общего белка, кальция, глюкозы, СРБ, антистрептолизина О, антинуклеарного фактора, лептина, ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), а также пробу Манту, Диаскинтест, компьютерную томографию (КТ) органов грудной клетки и УЗИ суставов. Статистический анализ проводили с использованием пакета программ Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США). Применяли методы описательной статистики. Для сравнения независимых групп по одному признаку использовали критерий Манна–Уитни. Взаимосвязь переменных анализировали с помощью метода Спирмена и критерия χ^2 .

Результаты. На момент осмотра жалобы на кожные высыпания предъявляли 100% пациентов, на поражение суставов – 87%, на кашель, слабость, потливость, одышку, миалгии и боль в горле – 65%, на повышение температуры тела до субфебрильных цифр – 79%, при этом частота жалоб значительно нарастала при длительности болезни более 3 мес ($p < 0,05$; $r = 0,20$).

В подавляющем большинстве случаев (96%) УЭ располагалась на голенях, чаще по передней поверхности, чуть реже на медиальной, латеральной и задней поверхностях (рис. 1, а, б). В 35% случаев УЭ локализовалась также на бедрах, в 25% – на верхних конечностях и в 3% – на туловище. У 50% пациентов имел место симметричный характер высыпаний. Размер узлов варьировался от 2 до 12 см. Среднее количество узлов составило 15 ± 12 . У 46% больных узлы сливались в конгломерат (см. рис. 1, а, б). Интенсивность болезненности уплотнения по ВАШ составляла в среднем 45 ± 28 мм. У 72% больных отмечалось поражение более 65% поверхности голеней. При этом распространенность поражения коррелировала с количеством узлов ($p < 0,001$; $r = 0,60$) и уровнем СРБ ($p = 0,006$; $r = 0,38$). Прослежена прямая взаимосвязь количества узлов с длительностью УЭ ($p = 0,04$; $r = 0,20$) и тенденцией их к слиянию ($p < 0,001$).



Рис. 1. Диффузная распространенная УЭ на нижних конечностях (серые стрелки) и периартикулярный отек коленных и голеностопных суставов (черные стрелки) при СЛ (наблюдение авторов)

Fig. 1. Diffuse EN on the lower extremities (grey arrows) and peri-articular edema in the knee and ankle joints (black arrows) in LS (the authors' own observation)

Признаки поражения суставов выявлены у 124 (87%) пациентов, преимущественно у женщин (84%). Длительность суставного синдрома у 44 (35%) пациентов была 1 мес и более, у 55 (44%) — от 1 до 3 мес, у 25 (20%) — свыше 3 мес. Медиана продолжительности поражения суставов составляла 1,6 [0,75; 2] мес. Во всех случаях наблюдались артралгии, в 70% — периартикулярные изменения, в основном в области голеностопных суставов (см. рис. 1), и в 33% — энтезит. У 28% больных поражение суставов было асимметричным. У 41 пациента (33%) суставные симптомы предшествовали возникновению УЭ. В 17% случаев поражение суставов проявилось в среднем через 12 ± 7 дней после развития УЭ. Выявлена значимая прямая корреляция продолжительности сус-

тавного синдрома с длительностью УЭ и количеством узлов ($p=0,02$; $r=0,45$). Оценка боли в суставах по ВАШ составила в среднем 59 ± 21 мм. Ограничение движений в пораженных суставах отмечено у 98 больных, в том числе в голеностопных — у 88 (90%), в коленных — у 10 (10%). Время прохождения 15 м варьировалось от 90 с до 4 мин 37 с. У 5 (4%) пациентов отмечалась скованность, продолжавшаяся в среднем $13,95 \pm 4,59$ мин, преимущественно в мелких суставах кистей без четкой связи со временем суток. В 17 (14%) случаях продолжительность статической пробы с удержанием в руке предмета массой 500 г колебалась от 0 до 23 с, что ассоциировалось с наличием боли в суставах верхних конечностей. Миалгии носили, как правило, интермиттирующий и симметричный характер. Сопутствующий остеоартрит определен у 30 (24%) больных, главным образом старше 45 лет.

При лабораторном исследовании медиана СОЭ составила 24 [14; 42] мм/ч, уровень СРБ — 13 [6; 39] мг/л. Примечательно, что уровень СРБ имел значимую прямую корреляцию с количеством узлов ($p=0,008$; $r=0,29$) и его повышение чаще регистрировалось у больных со сливным характером высыпаний ($p=0,004$; $r=0,27$), а также с суставным синдромом ($p=0,003$; $r=0,29$). По мере увеличения длительности УЭ содержание СРБ постепенно снижалось ($p=0,0008$; $r=0,35$). В единичных случаях отмечалось повышение содержания трансаминаз. Уровень простого и ионизированного кальция был в пределах нормы. В общем анализе мочи патологических изменений не выявлено. Результаты пробы Манту и Диаскинтеста во всех случаях были отрицательными. Повышенный уровень АПФ выявлен у 97 (78%) пациентов. Среднее содержание лептина мало отличалось от нормы. При УЗИ суставов признаки артрита не выявлены, имели место периартикулярные изменения в области голеностопных суставов.

По данным КТ органов грудной клетки лимфаденопатия внутригрудных лимфатических узлов (что соответствует I рентгенологической стадии Ср) обнаружена у всех пациентов, при этом в 42% случаев выявлено поражение ткани легкого по типу «матового стекла» (II стадия).

Для дальнейшего анализа больные были разделены на две группы в соответствии с рентгенологической стадией Ср (рис. 2). Различий по возрасту и характеру жалоб между анализируемыми группами пациентов не выявлено. Однако в группе со II стадией Ср преобладали мужчины ($p=0,04$; $r=0,18$) и в 4,8 раза чаще встречалось слияние подкожных узлов в конгломераты ($p=0,002$; $r=0,39$). Поражение суставов, значимо чаще отмечалось при I рентгенологической стадии Ср ($p=0,03$; см. рис. 2).

Для выявления возможных предикторов формирования феномена «матового стекла», определяемых на ранней стадии Ср, выполнен многомерный статистический анализ с использованием модели логистической регрессии. В модель были отобраны

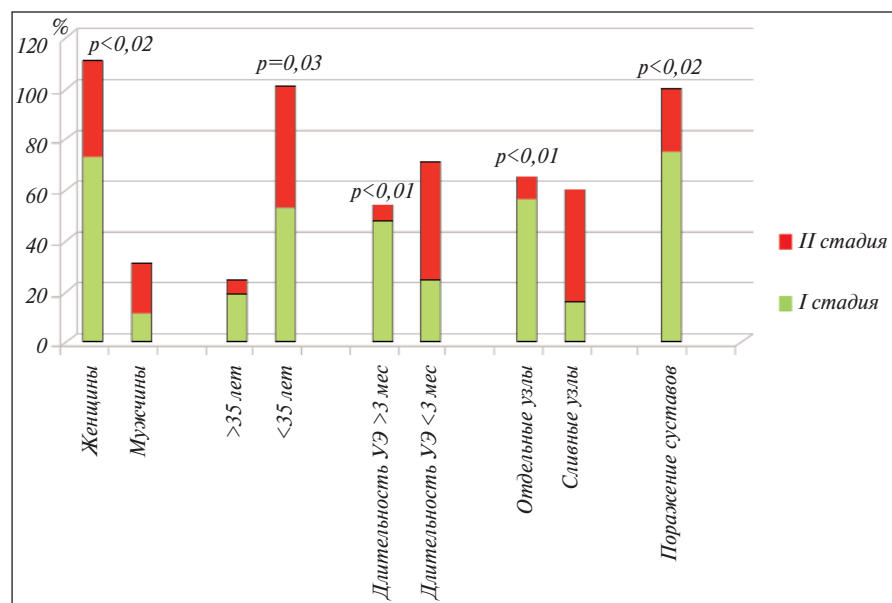


Рис. 2. Характеристика больных с разными рентгенологическими стадиями Ср
Fig. 2. Characteristics of patients with different radiological stages of Sr

следующие показатели: пол; длительность заболевания (в месяцах); боль по ВАШ; сливной характер узлов; повышение температуры тела более 37,4 °C и характер течения болезни. Предикторами формирования феномена «матового стекла», а по сути — прогрессирования Ср, согласно полученной модели, были мужской пол (отношение шансов, ОШ 6,5; 95% доверительный интервал, ДИ 1,2–35,0; $p=0,026$) и наличие конгломератов узлов (ОШ 4,8; 95% ДИ 1,4–16,1; $p=0,01$).

Перед обращением в ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» 51% больных получали лечение антибиотиками, 79% — нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) и 50% — ГК, в том числе в дозе >15 мг/сут. В 71% случаев терапия антибиотиками и НПВП оказалась неэффективной, у 92% пациентов при снижении дозы и/или отмене ГК отмечался рецидив УЭ с суставным синдромом. После установления диагноза проводили терапию в зависимости от стадии Ср и выраженности симптомов. Все больные получали этилметилгидроксипиридина сукцинат (500 мг/сут) и токоферола ацетат (400 мг/сут); 74% пациентов принимали НПВП (как правило, диклофенак 150 мг/сут или нимесулид 200 мг/сут). В 63% случаев назначен гидроксихлорохин (600 мг/сут), в 37% — комбинированная терапия ГК с циклофосфаном (200 мг/нед) или метотрексатом (15 мг/нед). Положительная динамика со стороны легких наблюдалась у 123 (86%) пациентов, у 94 из них констатировано излечение, т. е. полное обратное развитие изменений. Суставной синдром в течение 1 года наблюдения практически полностью регрессировал в 96% случаев. У 5 (4%) больных сохранялись артралгии в области голеностопных суставов, при этом рецидивов УЭ не отмечено.

Обсуждение. Диагностика суставного синдрома при наличии характерной клинической картины УЭ обычно не представляет существенных затруднений для ревматолога. Такого рода поражение суставов характерно для Ср и встречается при всех его вариантах, но чаще при остром и хроническом течении заболевания [10, 11].

Ср распространен во всем мире, поражает представителей обоего пола, всех рас и возрастов [3, 4, 8, 9, 11]. Его наибольшая распространенность составила 9,0 на 100 тыс. мужчин на 3-м и 4-м десятилетиях жизни и 7,8 на 100 тыс. женщин [12, 13]. В нашем исследовании средний возраст пациентов достигал 39,3±11,1 года, большинство из них были женщины, но активность заболевания оказалась значимо выше у мужчин ($p<0,02$; см. рис 2). Согласно данным литературы, встречаемость артропатии при Ср колеблется от 15 до 38%, частота поражения суставов (преимущественно голеностопных) у больных с СЛ превышает 90% [2, 3, 13, 14]. Отмечено, что в половине случаев в процесс вовлекаются и другие суставы. Аналогичные результаты мы наблюдали в нашем исследовании. Однако, по данным других авторов, поражение суставов не имело такого распространенного характера [15, 16]. Данный факт, вероятно, можно объяснить особенностями выборки больных, направленных в ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», и более пристальным изучением суставного статуса пациента. В нашем исследовании представлен только острый вариант течения саркоидного артрита, который имеет благоприятный прогноз. При этом интенсивность воспалительных изменений обычно умеренная, экс-

судативный компонент представлен слабо, массивного выпота в полость сустава, как правило, не наблюдается. Достаточно часто (у 75% больных) отмечалось вовлечение в процесс периартикулярных тканей. На чувство утренней скованности пациенты указывали редко.

Если суставной синдром является первым признаком Ср, его сложно дифференцировать от поражения суставов иного генеза. Данное обстоятельство отмечено и в нашей работе. У 34% больных поражение суставов развивалось за 1,5–3 нед до появления УЭ. Необходимо отметить, что полная клиническая тетрада, характерная для СЛ, встречается не всегда. Так, в нашем исследовании повышение температуры тела наблюдалось только в половине случаев, поражение суставов — в 87%, что не противоречит данным литературы. М. Rubio-Rivas и соавт. [13] проанализировали 691 пациента с Ср. У 309 (44,7%) из них диагностирован СЛ, который характеризовался лихорадкой и суставным синдромом с изолированными периартикулярными изменениями в области голеностопного сустава в 45 (14,6%) случаях. Норвежские исследователи наблюдали 17 больных острым Ср. Поражение голеностопных суставов и двусторонняя прикорневая лимфаденопатия имели место во всех случаях, в то время как УЭ зарегистрирована только у 59% пациентов [17]. Другие авторы также отмечают возможность отсутствия УЭ или артралгий при наличии двусторонней прикорневой лимфаденопатии [18, 19]. В связи с этим предложено ввести термин «неполный синдром Лефгрена», что в ряде случаев соответствует клинической картине заболевания. Следует отметить, что сочетание двусторонней прикорневой лимфаденопатии с УЭ встречается при туберкулезе, лимфогранулематозе, кокцидиомикозе, неходжкинской лимфоме. В ряде случаев для исключения этих заболеваний может потребоваться дополнительное обследование больного. В нашем исследовании продемонстрировано, что классические клинические проявления СЛ не всегда соответствуют только I стадии Ср. У 42% больных при инструментальном исследовании было выявлено поражение легочной ткани, что является признаком II стадии Ср. Аналогичные данные представлены и другими авторами [13, 20]. В частности, J. Mapa и соавт. [20] у 186 больных с клиническими признаками СЛ диагностировали II и даже III стадию Ср в 16 и 3% случаев соответственно. Частое обнаружение изменений легочной ткани, очевидно, связано с более широким применением КТ органов грудной клетки.

Диагностически значимым маркером активности Ср является уровень сывороточного АПФ [3, 8], что было подтверждено в нашем исследовании. Другой показатель — лептин — был незначимо повышен у 21% больных, что, вероятно, обусловлено площадью поражения УЭ. Аналогичное исследование провели турецкие авторы, которые изучали воспалительные показатели крови, уровень сывороточного кальция, витамина D₃, АПФ, лептина и адипонектина у 44 пациентов. Активность Ср ассоциировалась с увеличением уровня АПФ в 54,5% случаев, СРБ в 52,3% и СОЭ в 50%. Уровень адипонектина в сыворотке крови был повышен при наличии артралгий и периартикулярных изменений в области голеностопных суставов ($p=0,007$ и $p=0,006$ соответственно). Не выявлено связи между уровнем лептина в сыворотке крови и особенностями заболевания [8].

В идеале диагноз Ср может быть подтвержден, когда клинико-рентгенологические данные дополняются выявлением неказеифицированных эпителиоидно-клеточных гра-

нулем в биоптате легочной ткани, и/или лимфатического узла, и/или слизистой оболочки бронхов [3, 11, 14]. В то же время, по мнению ряда авторов, типичный симптомокомплекс при СЛ, синдроме Хеерфорда–Вальденстрема (сочетание лихорадки с увеличением околоушных лимфатических узлов, увеитом и параличом лицевого нерва), а также асимптомная двусторонняя прикорневая лимфаденопатия, выявленная при рентгенографии, дают возможность диагностировать острую стадию Ср или СЛ только на основании клинических данных, и биопсии в этих случаях не требуется. Показано, что наличие всех четырех составляющих СЛ имеет специфичность 95% для диагноза Ср острого течения [21, 22]. Более того, признаки гранулематозного воспаления в биоптате отнюдь не являются специфичными для Ср и могут наблюдаться при других нозологиях (туберкулез, микобактериозы, микозы, пневмокоцидозы и т. д.).

Полученные результаты подтверждают взаимосвязь мужского пола, молодого и среднего возраста, площади

поражения УЭ, суставного синдрома, длительности заболевания со стадией Ср, что имеет большое значение для прогнозирования течения и определения тактики терапии (см. рис. 2). М. Rubio-Rivas и соавт. [13], которые обследовали 309 пациентов с Ср, также относят к числу факторов риска развития СЛ длительность заболевания более 2 лет, средний возраст и II стадию болезни. Авторы подчеркивают, что СЛ — это хорошо дифференцированная форма Ср с характерными эпидемиологическими, клиническими, рентгенологическими и прогностическими особенностями.

Заключение. Таким образом, данные литературы и результаты собственных наблюдений свидетельствуют о большой практической значимости распознавания поражения суставов как проявления Ср. Течение суставного синдрома, УЭ и характер лабораторных данных при СЛ, как правило, соответствуют динамике внутригрудных изменений и могут служить индикатором эффективности терапии.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Cappelli LC, Gutierrez AK, Bingham CO, Shah AA. Rheumatic and musculoskeletal immune-related adverse events due to immune checkpoint inhibitors: a systematic review of the literature. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2017;69(11):1751-63. doi: 10.1002/acr.23177.
- Vieira MC, Tosta PG, Nicole FM, et al. Chronic inflammatory arthropathy preceding acute systemic manifestations of sarcoidosis: a possible overlap of idiopathic juvenile arthritis and sarcoidosis. *Case Rep Rheumatol*. 2019 Dec 7;2019:6483245. doi: 10.1155/2019/6483245. eCollection 2019.
- Чучалин АГ, Авдеев СН, Айсанов ЗР и др. Саркоидоз (Федеральные согласительные клинические рекомендации). Москва; 2019. С. 6-19. [Chuchalin AG, Avdeev SN, Aisanov ZR, et al. *Sarkoidoz (Federal'nye soglasitel'nye klinicheskie rekomendatsii)* [Sarcoidosis (Federal consensual clinical guidelines)]. Moscow; 2019. P. 6-19.].
- Визель ИЮ, Визель АА. Характеристика регистра больных саркоидозом в Республике Татарстан. Вестник современной клинической медицины. 2015;8(5):18-26. [Vizel' IYu, Vizel' AA. Characteristics of the register of sarcoidosis patients in the Republic of Tatarstan. *Vestnik sovremennoi klinicheskoi meditsiny*. 2015;8(5):18-26. (In Russ.)].
- Thomeer M, Demedts M, Vandeurzen K, et al. Registration of interstitial lung diseases by 20 centres of respiratory medicine in Flanders. *Acta Clin Belg*. 2001 May-Jun; 56(3):163-72.
- Morimoto T, Azuma A, Abe S, et al. Epidemiology of sarcoidosis in Japan. *Eur Respir J*. 2008 Feb;31(2):372-9. Epub 2007 Oct 24.
- Baughman RP, Culver DA, Judson MA. A concise review of pulmonary sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011 Mar 1;183(5): 573-81. doi: 10.1164/rccm.201006-0865CI. Epub 2010 Oct 29.
- Kobak S, Semiz H, Akyildiz M, et al. Serum adipokine levels in patients with sarcoidosis. *Clin Rheumatol*. 2020. doi: 10.1007/s10067-020-04980-1
- Визель АА, Визель ИЮ. Саркоидоз: что мы знаем и что мы можем. Практическая пульмонология. 2018;(1):65-8. [Vizel' AA, Vizel' IYu. Sarcoidosis: what we know and what we can do. *Prakticheskaya pul'monologiya*. 2018;(1):65-8. (In Russ.)].
- Kobak S. Sarcoidosis: a rheumatologist's perspective. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2015 Oct;7(5):196-205. doi: 10.1177/1759720X15591310
- Visser H, Vos K, Zanelli E, et al. Sarcoid arthritis: clinical characteristics, diagnostic aspects, and risk factors. *Ann Rheum Dis*. 2002 Jun;61(6):499-504.
- Русakov НВ, Мухин НА, Брико НИ и др. Особенности распространения саркоидоза в условиях Москвы. Гигиена и санитария. 2012;(4):16-8. [Rusakov NV, Mukhin NA, Briko NI, et al. Features of distribution of sarcoidosis in Moscow. *Gigiena i sanitariya*. 2012;(4):16-8. (In Russ.)].
- Rubio-Rivas M, Franco J, Corbella X. Sarcoidosis presenting with and without Löfgren's syndrome: Clinical, radiological and behavioral differences observed in a group of 691 patients. *Joint Bone Spine*. 2019 Oct 11. pii: S1297-319X(19)30147-2. doi: 10.1016/j.jbspin.2019.10.001
- Kirresh O, Schofield J, George G. Acute sarcoidosis: Löfgren's syndrome. *Br J Hosp Med (Lond)*. 2015 Mar;76(3):154-8. doi: 10.12968/hmed.2015.76.3.154
- Grunewald J, Eklund A. Sex-specific manifestations of Löfgren's syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007 Jan 1;175(1):40-4. Epub 2006 Oct 5.
- Razdan PS, Buteau D, Pollock NW. A case of Löfgren's syndrome confused with decompression sickness. *Diving Hyperb Med*. 2019 Dec 20;49(4):306-10. doi: 10.28920/dhm49.4.306-310
- Glennas A, Kvien TK, Melby K, et al. Acute sarcoid arthritis: occurrence, seasonal onset, clinical features and outcome. *Br J Rheumatol*. 1995 Jan;34(1):45-50.
- Ungprasert P, Carmona EM, Utz JP, et al. Epidemiology of Sarcoidosis 1946–2013: A Population-Based Study. *Mayo Clin Proc*. 2016 Feb;91(2):183-8. doi: 10.1016/j.mayocp.2015.10.024. Epub 2015 Dec 22.
- Tejera Segura B, Holgado S, Mateo L, et al. Löfgren syndrome: a study of 80 cases. *Med Clin (Barc)*. 2014 Aug 19;143(4):166-9. doi: 10.1016/j.medcli.2014.02.029. Epub 2014 May 22.
- Mana J, Gomez-Vaquero C, Montero A, et al. Löfgren's syndrome revisited: a study of 186 patients. *Am J Med*. 1999 Sep;107(3):240-5.
- Judson MA. Advances in the diagnosis and treatment of sarcoidosis. *F1000Prime Rep*. 2014 Oct 1;6:89. doi: 10.12703/P6-89. eCollection 2014.
- Govender P, Berman JS. The Diagnosis of Sarcoidosis. *Clin Chest Med*. 2015 Dec;36(4): 585-602. doi: 10.1016/j.ccm.2015.08.003. Epub 2015

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

12.02.2020/10.03.2020/15.03.2020

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Работа выполнена в рамках научной исследовательской работы «Коморбидные инфекции при ревматических заболеваниях и проблемы безопасности антиревматической терапии» (AAAA-A19-119021190148-3, 0514-2019-0005) и прикладного научного исследования «Инновационные технологии диагностики и лечения системных заболеваний соединительных тканей» (0597-2020-0006). Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The investigation was conducted as part of the research «Comorbid infections in rheumatic diseases and the safety problems of antirheumatic therapy» (AAAA-A19-119021190148-3, 0514-2019-0005) and the applied research «Innovative technologies for the diagnosis and treatment of systemic connective tissue diseases» (0597-2020-0006). There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

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

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

Романова К.Г. <https://orcid.org/0000-0002-0099-3036>

К вопросу о диагностике и кодировании реактивных артропатий

Балабанова Р.М.

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

Согласно статистическим данным Минздрава России, заболеваемость реактивными артропатиями существенно различается по регионам и годам. В МКБ-10 к реактивным артропатиям относятся: реактивный урогенный артрит (M02.3), другие реактивные артропатии (M02.8) и реактивные артропатии неуточненные (M02.9). Вычленив из этих данных сведения о реактивном артрите (ReA) не представляется возможным.

Цель исследования — уточнить количество пациентов с ReA среди стационарного контингента больных реактивными артропатиями.

Пациенты и методы. Проведен ретроспективный анализ 224 историй болезни пациентов, находившихся на лечении в клинике ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» в 2009–2018 гг. и выписанных с кодами M02.3, M02.8 и M02.9.

Результаты и обсуждение. У 19 из 224 пациентов диагностирован реактивный урогенный артрит (M02.3), у 128 — реактивные артропатии (M02.8) и у 77 — реактивные артропатии неуточненные (M02.9). Критериям реактивного урогенного артрита соответствовали все 19 пациентов с данным диагнозом. Из 128 больных с реактивными артропатиями критериям ReA отвечали 77, у 8 из них выявлен реактивный урогенный артрит, так как в клинической картине имелась триада — артрит, урогенная или энтероколитическая инфекция и конъюнктивит. 25 из 77 больных, выписанных с кодом M02.9, соответствовали критериям определенного и 6 — возможного ReA. Таким образом, только у половины больных с реактивными артропатиями (56,7%) диагноз подходил под критерии ReA.

Заключение. Проведенное исследование выявило недостаточное внимание клиницистов к оформлению диагноза ReA, а статистиков — к кодированию реактивных артропатий.

Ключевые слова: реактивные артропатии; реактивный артрит; кодирование диагноза.

Контакты: Римма Михайловна Балабанова; balabanova@irramn.ru

Для ссылки: Балабанова РМ. К вопросу о диагностике и кодировании реактивных артропатий. Современная ревматология. 2020;14(2):41–44. DOI: 10.14412/1996-7012-2020-2-41-44

On the diagnosis and coding of reactive arthropathies Balabanova R.M.

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

According to statistics from the Ministry of Health of Russia, the incidence of reactive arthropathies varies significantly by region and year. In ICD-10, reactive arthropathies include reactive urogenic arthritis (M02.3), other reactive arthropathies (M02.8), and reactive arthropathies, unspecified (M02.9). Information on reactive arthritis (ReA) cannot be extracted from these data.

Objective: to specify the number of patients with ReA among inpatients with reactive arthropathies.

Patients and methods. A retrospective analysis of 224 case histories was made in the patients treated at the V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology Clinic in 2009–2018 and discharged with Codes M02.3, M02.8, and M02.9.

Results and discussion. Nineteen out of the 224 patients were diagnosed with reactive urogenic arthritis (M02.3), 128 had reactive arthropathies (M02.8), and 77 had reactive arthropathies, unspecified (M02.9). All the 19 patients with this diagnosis met the criteria for reactive urogenic arthritis. Among the 128 patients with reactive arthropathies, 77 met the ReA criteria, 8 of them were found to have reactive urogenic arthritis, since the clinical picture had a triad consisting of arthritis, urogenic or enterocolitic infection, and conjunctivitis. Twenty-five out of the 77 patients discharged with Code M02.9 met the criteria for certain ReA and 6 did those for possible ReA. Thus, the diagnosis fitted the criteria for ReA in only half (56.7%) of the patients with reactive arthropathies.

Conclusion. The performed investigation revealed that clinicians paid insufficient attention to the diagnosis of ReA and that statisticians did this to the coding of reactive arthropathies.

Keywords: reactive arthropathies; reactive arthritis; diagnosis coding.

Contact: Rimma Mikhailovna Balabanova; balabanova@irramn.ru

For reference: Balabanova RM. On the diagnosis and coding of reactive arthropathies. *Sovremennaya Revmatologiya*. 2020;14(2):41–44. DOI: 10.14412/1996-7012-2020-2-41-44

В настоящее время приоритетным направлением в здравоохранении является повышение качества медицинской помощи. Для принятия адекватных решений, направленных на улучшение состояния здоровья населения, большое значение имеет достоверность статистической информации о заболеваемости, в том числе основными социально значимыми болезнями. Дефекты статистического учета касаются и ревматических заболеваний. В статистических отчетах Минздрава России о заболеваемости взрослого населения из всех болезней костно-мышечной системы представлены данные по 6 нозологиям: ревматоидному артриту (серопозитивному и серонегативному), реактивным артропатиям, спондилопатиям, системным поражениям соединительной ткани, остеоартриту и остеопорозу [1]. Эти сведения основаны на данных о числе пациентов, обратившихся в соответствующем году в государственные лечебные учреждения (форма №12). К сожалению, они не позволяют выявить число пациентов с определенной нозологией, в частности вычленив из данных о реактивных артропатиях больных с реактивным артритом (РеА). Недостаточно внимания в лечебных учреждениях уделяется правильному кодированию диагноза в соответствии с МКБ-10, что снижает достоверность статистических данных. Это влияет на принятие соответствующих решений государственными органами здравоохранения, в том числе на разработку стандартов оказания медицинской помощи, инструментов контроля качества медицинской помощи и др. Корректное оформление диагноза имеет важнейшее значение для медицинской практики, так как правильно сформулированный диагноз является основанием для выбора методов лечения больного, адекватность которых сказывается на исходах заболевания и качестве жизни пациента [2].

Одним из наиболее сложных заболеваний для кодирования в ревматологии является РеА. По классификации ревматических заболеваний РеА относится к спондилоартропатиям, а по МКБ-10 — к реактивным артропатиям, которые включают реактивный уrogenный артрит (M02.3), другие реактивные артропатии (M02.8) и реактивные артропатии неуточненные (M02.9). Для диагностики РеА используют классификационные критерии, принятые на IV Международном рабочем совещании по диагностике, в состав которых входят большие и малые критерии [3, 4]. Большие критерии: 1 — асимметричный артрит с поражением преимущественно нижних конечностей; 2 — клинически выраженная инфекция (уретрит/цервицит или энтерит), предшествующая артриту в течение 1–6 нед. Малые критерии основаны на лабораторном подтверждении триггерных инфекций. Наиболее частыми инфекциями уrogenитального тракта, связанными с РеА, являются *Chlamydia*

trachomatis, *Mycoplasma genitalium*, *Ureaplasma urealyticum*; желудочно-кишечного тракта — *Yersinia enterocolitica*, *Salmonella enteritidis*, *Campylobacter jejuni*, *Shigella flexneri*. Значительно реже встречаются *Chlamydia pneumoniae*, *Chlamydia psittaci*, *Campylobacter lari*, *Clostridium difficile*, *Neisseria gonorrhoeae* [3, 4].

Определенный РеА диагностируется при наличии 2 больших и 1 малого критериев; возможный — при наличии 2 больших критериев или 1 из больших и 1 из малых критериев. При формулировании диагноза рекомендуют выделять форму РеА (урогенный или энтероколитический), характер течения (первичный или возвратный), вариант течения (острый, затяжной или хронический), клинические проявления, степень активности, функциональную способность [3].

При анализе заболеваемости взрослого населения России обращают на себя внимание значительные различия в показателях заболеваемости реактивными артропатиями в регионах [5], что затрудняет оценку истинной заболеваемости РеА.

Цель исследования — уточнение количества пациентов с РеА среди стационарного контингента больных реактивными артропатиями.

Пациенты и методы. Проведен ретроспективный анализ 224 историй болезни пациентов, находившихся на лечении в клинике ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» в 2009–2018 гг. и выписанных с кодами M02.3, M02.8 и M02.9 (см. таблицу).

Результаты. Проведенный анализ показал, что у всех 19 пациентов, выписанных с кодом M02.3, диагноз соответствовал критериям реактивного уrogenного артрита. У них имелось поражение уrogenитального тракта (уретрит, цистит, аднексит, простатит) или энтероколит различной этиологии, артрит и конъюнктивит. В 13 случаях заболевание было вызвано уrogenитальной инфекцией, подтвержденной наличием антител к *Chlamydia trachomatis* (n=9) или клиническими данными (уретрит у мужчин и уретрит/цистит у женщин). У 6 пациентов заболевание было связано с перенесенной кишечной инфекцией, у 11 имелась ассоциация с антигеном HLA-B27. В основном среди пациентов с уrogenитальной инфекцией были мужчины 18–33 лет. Мы обратили внимание на наличие у 4 пациентов молодого возраста (20–26 лет) двустороннего сакроилиита II стадии по Kellgren, что не исключает вероятности исхода РеА в спондилоартрит.

Из 128 пациентов, выписанных с кодом M02.8 (другие реактивные артропатии), диагнозу РеА соответствовали 77: у 48 из них отмечалась уrogenитальная и у 29 — энтероколитическая этиология болезни. Уrogenитальная инфекция бы-

Количество пациентов, выписанных с диагнозами реактивных артропатий (коды M02.3, M02.8 и M02.9) в 2009–2018 гг.
The number of patients discharged with diagnoses of reactive arthropathies (Codes M02.3, M02.8, and M02.9) in 2009–2018

Код	Год										Всего
	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	
M02.3	8	2	1	1	—	1	2	1	1	2	19
M02.8	17	17	5	4	6	9	10	15	15	30	128
M02.9	9	20	9	16	8	7	5	—	2	1	77
Итого	34	39	15	21	14	17	17	16	18	33	224

ла преимущественно представлена хламидийной ($n=21$) и уреоплазменной ($n=10$) флорой. У остальных пациентов выявлялись либо единичные случаи другой мочепополовой инфекции, либо смешанная флора (по 2–3 возбудителя). В 5 случаях диагноз основывался на клинических проявлениях. Из 19 пациентов, обследованных на генетические маркеры, у 15 отмечалась позитивность по антигену HLA-B27 (у всех хламидийная инфекция). У 11 из 29 пациентов с энтероколитической формой РеА выявлена иерсиниозная инфекция, еще у 11 заболевание было связано с перенесенной диареей, в единичных случаях определены другие кишечные микроорганизмы. У 5 из 10 пациентов установлена позитивность по HLA-B27.

У 5 пациентов с РеА урогенитальной и у 3 с РеА энтероколитической этиологии, выписанных с кодом M02.8, имелись клинические проявления конъюнктивита, что соответствует диагнозу реактивного урогенного артрита, следовательно эти 8 пациентов должны были иметь код M02.3.

У 3 больных, выписанных с диагнозом РеА урогенитальный ($n=2$) и энтероколитический ($n=1$), можно заподозрить развитие спондилоартрита.

Больной Б., 27 лет. Диагноз при выписке: урогенитальный РеА, коксит, активность 3, функциональный класс (ФК) II, HLA-B27-ассоциированный, хронический простатит. Болен 11 лет. При рентгенологическом исследовании выявлен двусторонний сакроилиит III стадии по Kellgren.

Больной К., 25 лет. Диагноз: постэнтероколитический РеА, активность 3, стадия ранняя, ФК III. При рентгенологическом исследовании определен двусторонний сакроилиит II стадии, при магнитно-резонансной томографии крестцово-подвздошных сочленений — двусторонний активный сакроилиит.

Больной М., 43 лет. Диагноз: РеА урогенитальной этиологии. Начало болезни в 17 лет, когда диагностировали реактивный урогенный артрит. В дальнейшем присоединилась боль в грудном и поясничном отделах позвоночника. При рентгенологическом исследовании — двусторонний сакроилиит III стадии по Kellgren.

У остальных больных, имевших код M02.8, картина болезни не соответствовала критериям РеА. У большинства были другие заболевания: болезнь Лайма ($n=33$), остеоартрит с синовитом коленного сустава ($n=2$), постстрептокок-

ковый артрит ($n=3$) и др. Эти данные свидетельствуют о небрежном отношении врачей к кодированию заболеваний.

У 25 из 77 пациентов, выписанных с кодом M02.9 (реактивная артропатия неуточненная), данные анамнеза, клинического и лабораторного исследования позволяли установить диагноз РеА урогенитальной ($n=10$) или энтероколитической ($n=15$) этиологии, т. е. у них следовало использовать код M02.8.

У 15 из 23 пациентов, которым проведено генетическое исследование, выявлен антиген HLA-B27.

В 46 случаях был правомочен код M02.9 (неуточненная артропатия), так как имелись только указания в анамнезе на урогенитальную или кишечную инфекцию. У остальных 7 пациентов требовалось более тщательное обследование для уточнения причин имевшейся узловой эритемы, гиперурикемии, оксалатурии, высоких титров антистрептолизина О, позитивности по квантифероновому тесту.

Таким образом, в 128 (56,7%) из 224 случаев в соответствии с классификационными критериями можно было диагностировать РеА.

Обсуждение. Ранее мы уже обращали внимание на то, что заболеваемость реактивными артропатиями в нашей стране превышает зарубежные показатели. Это может быть связано с гипердиагностикой артропатий в отдельных субъектах Российской Федерации [6]. Проведенное исследование показало, что кодирование реактивных артропатий по МКБ-10 не отражает истинную заболеваемость и распространенность РеА. Можно только предположить, насколько отличаются данные статистики от реальной заболеваемости РеА в регионах России. Проведенный анализ позволяет также говорить о недостаточном внимании к формулированию диагноза у клиницистов и к кодированию диагноза у статистиков. По нашему мнению, в программы обучения ревматологов необходимо включать вопросы кодирования ревматических заболеваний. Правильная диагностика РеА важна в первую очередь для выбора тактики лечения, что определяет исход заболевания. По данным, полученным ранее отечественными исследователями, при РеА только у трети больных наступает выздоровление, в 22% случаев развивается спондилоартрит, у остальных отмечается хронизация артрита [7]. Роль инфекции в развитии HLA-B27-ассоциированных заболеваний обсуждается и зарубежными исследователями [8–10]. По-видимому, может представлять интерес уточнение роли внутриклеточных микроорганизмов в развитии спондилоартритов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Общая заболеваемость взрослого населения России. Статистические материалы. Часть IV. Москва; 2018. [General morbidity of the adult population of Russia. Statistical data. Part IV. Moscow; 2018.]
2. Стародубов ВИ, редактор. Руководство по использованию международной классификации болезней в практике врача. Том 1. С.19–37. Москва; 2013. [Starodubov VI, editor. *Rukovodstvo po ispol'zovaniyu mezhdunarodnoi klassifikatsii boleznei v praktike vracha* [Guidelines for the use of the international classification of diseases in the practice of a doctor]. Vol. 1. P. 19–37. Moscow; 2013.]
3. Бунчук НВ, Бадокин ВВ, Каратаева ТВ. Реактивные артриты. В кн.: Насонов ЕЛ, Насонова ВА, редакторы. Ревматология. Национальное руководство. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2008. С. 348–54. [Bunchuk NV, Badokin VV, Karataeva TV. Reactive arthritis. In: Nasonov EL, Nasonova VA, editors. *Revmatologiya. Natsional'noe rukovodstvo* [Rheumatology. National guidelines]. Moscow: GEOTAR-Media; 2008. P. 348–54.]
4. Selmi C, Gershwin ME. Diagnosis and classification of reactive arthritis. *Autoimmun Rev.* 2014 Apr-May;13(4-5):546–9. doi: 10.1016/j.autrev.2014.01.005. Epub 2014 Jan 10.
5. Балабанова РМ, Дубинина ТВ, Кричевская ОА, Демина АБ. Динамика пятилетней заболеваемости и распространенности болезней костно-мышечной системы взрослого населения России (2013–2017 гг.). Современная ревматология. 2019;13(4):11–7. [Balabanova RM, Dubinina TV, Krichevskaya OA, Demina AB. Five-year (2013–2017) trends in the incidence and prevalence of musculoskeletal system diseases

among the adult population of Russia. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2019;13(4):11-7. (In Russ.]. doi:10.14412/1996-7012-2019-4-11-17.

6. Балабанова РМ, Белов БС, Эрдеc ШФ. Высокая распространенность реактивного артрита в России: гипердиагностика или реальность? Научно-практическая ревматология. 2015;53(6):577-80. [Balabanova RM, Belov BS, Erdes ShF. High prevalence of reactive arthritis in Russia: overdiagnosis or reality? *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science*

and Practice. 2015;53(6):577-80. (In Russ.]. doi: 10.14412/1995-4484-2015-577-580

7. Сидельникова СМ. Клинико-патогенетические аспекты реактивных артритов при некоторых кишечных и урогенитальных инфекциях: Автореф. дисс. докт. мед. наук. Москва; 1991. [Sidel'nikova SM. Clinical and pathogenetic aspects of reactive arthritis in some intestinal and urogenital infections. Autoref. diss. doct. med. sci. Moscow; 1991.]

8. Gerard HC, Carter JD, Hudson AP. C. trachomatis is present and metabolically active during the remitting phase in synovial

tissues from patients with chronic Chlamidia-induced reactive arthritis. *Am J Med Sci*. 2013 Jul;346(1):22-5. doi: 10.1097/MAJ.0b013e3182648740

9. Zeidler H, Hudson AP. New insight into Chlamydia and arthritis. Promise of a cure? *Ann Rheum Dis*. 2014 Apr;73(4):637-44. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204110. Epub 2013 Dec 2.

10. Carter JD. Bacterial agents in spondyloarthritis: a destiny from diversity? *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2010 Oct;24(5):701-14. doi: 10.1016/j.berh.2010.05.002

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
15.01.2020/20.02.2020/25.02.2020

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Автор принимал участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена автором.

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest.

The author is solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. The author has participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by the author.

Фибромиалгия: клиническая картина и варианты заболевания

Теплякова О.В., Попов А.А., Волкова Л.И., Сарапулова А.В.

ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Екатеринбург
Россия, 620028, Екатеринбург, ул. Репина, 3

Фибромиалгия (ФМ) — состояние, характеризующееся синдромом генерализованной боли, а также наличием усталости, когнитивных нарушений, аффективных и множественных соматических симптомов. Болевой синдром может иметь национальные, этнические, гендерные и возрастные особенности.

Цель исследования — оценить особенности течения ФМ в крупном промышленном центре Российской Федерации и представить ее фенотипические варианты.

Пациенты и методы. В исследование включено 92 пациента (8 мужчин, 84 женщины) с ФМ в возрасте от 18 до 86 лет (средний возраст 50,5 года). Диагноз устанавливали согласно критериям ACR 2016 г. Учитывали также данные о давности заболевания, профессиональной занятости, наличии спортивных нагрузок, проводимой ранее терапии, выраженности боли, соматических симптомов из диагностических критериев ACR 2010 г. и общей оценке состояния здоровья больным. Все пациенты заполняли госпитальную анкету тревоги и депрессии (HADS).

Результаты и обсуждение. Показано, что в клинической картине ФМ наиболее значимыми соматическими симптомами являлись мышечная боль и мышечная слабость, проявления синдрома раздраженной кишки и усталость, причем распространенность многих симптомов у лиц старше 60 лет была меньшей, чем у более молодых пациентов. Женский пол выступал дополнительным фактором риска усиления болевых ощущений и когнитивных нарушений. Наличие сопутствующей депрессии, верифицированной по HADS, ассоциировалось с существенным ухудшением клинических проявлений ФМ. В то же время протективными факторами в отношении ряда симптомов ФМ оказались профессиональная деятельность и занятия спортом. Выдвинута гипотеза о наличии нескольких фенотипов ФМ (тревожный, тревожно-депрессивный, эгоцентричный и сосудистый).

Заключение. Продемонстрированы особенности течения ФМ в крупном промышленном центре Российской Федерации и выделены различные фенотипы заболевания, что может быть полезным при определении тактики лечения пациентов.

Ключевые слова: фибромиалгия; боль; тревога; депрессия; усталость.

Контакты: Ольга Вячеславовна Теплякова; oteplyakova69@gmail.com

Для ссылки: Теплякова ОВ, Попов АА, Волкова ЛИ, Сарапулова АВ. Фибромиалгия: клиническая картина и варианты заболевания. Современная ревматология. 2020;14(2):45–51. DOI: 10.14412/1996-7012-2020-2-45-51

Fibromyalgia: clinical presentation and variants of the disease

Teplyakova O.V., Popov A.A., Volkova L.I., Sarapulova A.V.

*Ural State Medical University, Ministry of Health of Russia, Yekaterinburg
3, Repin St., Yekaterinburg 620028, Russia*

Fibromyalgia (FM) is a condition characterized by generalized pain syndrome and by the presence of fatigue, cognitive impairment, affective and multiple somatic symptoms. Pain syndrome can have national, ethnic, gender, and age characteristics.

Objective: to evaluate the features of the course of FM in a large industrial center of the Russian Federation and to present its phenotypic options.

Patients and methods. The investigation enrolled 92 FM patients (8 men, 84 women) aged 18 to 86 years (mean age, 50.5 years). The diagnosis was established according to the 2016 ACR criteria. Account was taken of data on disease duration, occupation, sport training loads, previous therapy, pain intensity, and somatic symptoms according to the 2010 ACR diagnostic criteria and on general health assessment in the patients. All the patients completed the hospital anxiety and depression scale (HADS).

Results and discussion. The most significant somatic symptoms in the clinical picture of FM were shown to be muscle pain and muscle weakness, the manifestations of irritable bowel syndrome and fatigue; moreover, the prevalence of many symptoms in people over 60 years of age was lower than that in younger patients. Female gender was an additional risk factor for increases in pain and cognitive impairment. The presence of concomitant depression verified by HADS was associated with a substantial deterioration of the clinical manifestations of FM. At the same time, professional activities and sports were found to be protective factors against a number of symptoms of FM. It was hypothesized that there were several FM phenotypes (anxious, anxiety-depressive, egocentric, and vascular ones).

Conclusion. The authors have demonstrated the features of the course of FM in a large industrial center of the Russian Federation and identified various disease phenotypes, which can be useful for determining the treatment policy for patients.

Keywords: fibromyalgia; pain; anxiety; depression; fatigue.

Contact: Olga Vyacheslavovna Teplyakova; oteplyakova69@gmail.com

For reference: Teplyakova OV, Popov AA, Volkova LI, Sarapulova AV. Fibromyalgia: clinical presentations and variants of the disease. Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal. 2020;14(2):45–51. DOI: 10/14412/1996-7012-2020-2-45-51

Фибромиалгия (ФМ) — распространенное заболевание, попадающее в поле зрения врача любой специальности. В среднем ФМ страдает 3,5–5% населения, однако на ревматологическом приеме доля таких пациентов может составлять до 14% [1]. Несмотря на значительную распространенность, диагноз ФМ устанавливается крайне редко. Причины этого лежат в недостаточной информированности специалистов о данной патологии и критериях ее диагностики, нацеленности врачей выявлять симптомы, соответствующие их узкой специализации, и не рассматривать пациента в целом, ограниченности времени амбулаторного приема.

Наиболее известные диагностические критерии ФМ 1990 г. включали генерализованную боль, длительностью не менее 3 мес, и болезненность не менее 11 из 18 стандартных точек [2]. В 2010 г. ACR (American College of Rheumatology) предложены обновленные критерии диагностики ФМ. При этом определение ФМ как преимущественно хронического болевого синдрома сменилось ее трактовкой как мульти-симптомного расстройства. Сохранилось требование более чем 3-месячной длительности болевого синдрома. Кроме того, требовалось подсчитать индекс распространенности боли (число областей тела из выделенных 19, в которых пациент испытывал боль в течение последней недели), а также оценить в баллах выраженность клинических проявлений (усталость, разбитость с отсутствием чувства отдыха после пробуждения), количество когнитивных нарушений — от 0 (отсутствие) до 3 (наличие тяжелых, постоянных, значимо влияющих на качество жизни симптомов) и количество соматических симптомов в целом (более 35). Таким образом, максимальное число баллов у пациента по шкале распространенности боли могло составить 19, а по шкале выраженности симптомов — 12. Предлагалось устанавливать диагноз ФМ в случае более чем 3-месячной продолжительности клинических проявлений при условии, что индекс распространенности боли достигал ≥ 7 баллов, а выраженность симптомов была ≥ 5 баллов или соответственно 3–6 и ≥ 9 бал-

лов. Важно, что, согласно критериям 2010 г., у пациента не должно быть других заболеваний, объясняющих болевые ощущения. Обновленные критерии 2010 г. способствовали повышению точности диагностики: их чувствительность составила 86%, а специфичность — 90% [3].

Критерии ACR вновь модифицированы уже в 2016 г. Добавлено обязательное условие — наличие синдрома генерализованной боли, определяемой теперь как боль по крайней мере в 4 из 5 регионов (правая и левая верхняя и нижняя конечности и туловище). Сохранилась прежняя ранговая оценка таких проявлений, как усталость, разбитость с отсутствием чувства отдыха после пробуждения, и когнитивных нарушений, а вместо количества соматических симптомов предлагалось оценивать наличие (1 балл) или отсутствие (0 баллов) головной боли, абдоминальной боли и депрессии. Максимальная сумма по шкале выраженности симптомов также осталась равной 12 баллам. Несколько увеличены пороговые значения для вынесения диагноза ФМ по данной шкале: теперь вместо 3–6 баллов (в редакции 2010 г.) требовалось 4–6 баллов. Крайне важным в критериях 2016 г. явилось замечание о том, что диагноз ФМ действителен независимо от других диагнозов и не исключает наличия других клинически важных заболеваний [4]. Таким образом, *впервые из современных критериев изъято исключение, касающееся заболеваний и прочих расстройств, которые могут в достаточной степени объяснить болевой синдром, т. е. исчезло разграничение между первичной ФМ и синдромом ФМ как проявлением других заболеваний.*

Отметим также, что любой болевой синдром имеет национальные, этнические, гендерные и возрастные особенности [5, 6]. Это диктует необходимость их исследования, в том числе и при изучении ФМ, в каждой отдельно взятой стране.

Цель исследования — оценить особенности течения ФМ в крупном промышленном центре Российской Федерации и представить ее фенотипические варианты.

Таблица 1. Выраженность основных симптомов у пациентов с ФМ в целом и с учетом возраста ($M \pm \sigma$)

Table 1. The intensity of main symptoms in FM patients at large and in terms of age ($M \pm \sigma$)

Симптом	Всего (n=92)	Группа больных		
		1-я (n=34)	2-я (n=34)	3-я (n=24)
Распространенность боли (0–19 баллов)	8,99 $\pm$ 3,47	9,63 $\pm$ 3,91	8,95 $\pm$ 3,13	9,64 $\pm$ 3,21
Усталость (0–3 балла)	2,29 $\pm$ 0,66	2,41 $\pm$ 0,57	2,20 $\pm$ 0,72	2,21 $\pm$ 0,67
Отсутствие чувства отдыха после сна (0–3 балла)	2,04 $\pm$ 0,75	2,07 $\pm$ 0,75	2,23 $\pm$ 0,77	2,21 $\pm$ 0,56
Когнитивные нарушения (0–3 балла)	1,40 $\pm$ 0,75	1,31 $\pm$ 0,52	1,64 $\pm$ 0,79	1,29 $\pm$ 0,86
Абдоминальная, головная боль и депрессия (0–3 балла)	1,54 $\pm$ 0,45	1,62 $\pm$ 0,50	1,59 $\pm$ 0,34	1,27 $\pm$ 0,29
Соматические симптомы в целом, из критериев ACR 2010 г. (0–3 балла)	2,41 $\pm$ 0,62	2,48 $\pm$ 0,58	2,48 $\pm$ 0,57	2,29 $\pm$ 0,41
Боль по ВАШ, мм: в покое при движении	32,86 $\pm$ 23,14 44,15 $\pm$ 23,79	38,04 $\pm$ 21,88 49,73 $\pm$ 16,37	41,38 $\pm$ 24,91 55,29 $\pm$ 21,03	38,08 $\pm$ 18,69 56,77 $\pm$ 20,40
Общее здоровье по ВАШ, мм	54,07 $\pm$ 15,87	54,46 $\pm$ 11,65	53,62 $\pm$ 18,78	54,0 $\pm$ 19,69
HADS (0–21 балл): тревога депрессия	10,48 $\pm$ 3,46 8,11 $\pm$ 3,28	11,74 $\pm$ 3,42* 8,11 $\pm$ 3,21*	9,27 $\pm$ 3,05 6,52 $\pm$ 2,71	9,79 $\pm$ 3,93 8,07 $\pm$ 3,65

Примечание. ВАШ — визуальная аналоговая шкала. * — значимые различия между пациентами 1-й и 2-й групп.

Note. VAS - visual analogue scale; * significant differences between Groups 1 and 2 patients.

Пациенты и методы. В исследование включено 92 пациента (8 мужчин, 84 женщины), страдающих ФМ и посещавших ревматолога. Средний возраст пациентов составил 50,5 года

(18–86 лет). Диагноз устанавливали согласно критериям ACR 2016 г. Опросник был расширен за счет данных анамнеза о давности заболевания, профессиональной занятости,

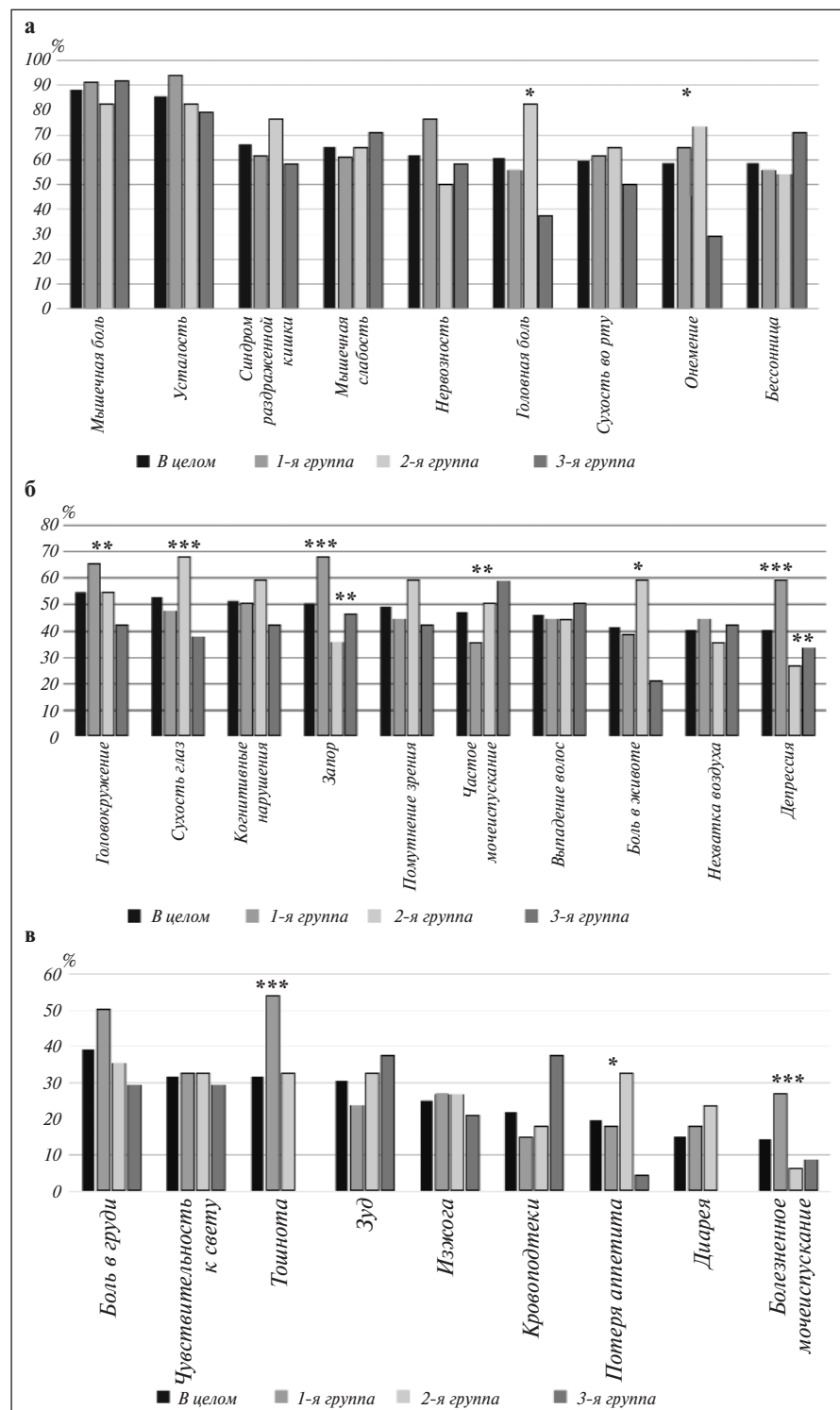
наличии спортивных нагрузок, проводимой ранее терапии, выраженности боли, а также перечня соматических симптомов, взятых из диагностических критериев ACR 2010 г., и общей оценки состояния здоровья больным. Кроме того, все пациенты заполняли госпитальную анкету тревоги и депрессии – HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale). Перед включением в исследование все пациенты подписали информированное согласие на участие в нем.

Критериями исключения явились: наличие у пациента ревматоидного артрита, спондилоартрита, диффузных заболеваний соединительной ткани, гипотиреоза, хронологической связи появления симптомов с приемом ингибиторов редуктазы ГМГ-КоА (статинов), когнитивных нарушений или языкового барьера, препятствующего проведению опроса.

Результаты. На первом этапе исследования оценивали выраженность различных симптомов ФМ как в целом, так и с учетом возраста пациентов. Для этого в соответствии с классификацией ВОЗ было выделено три группы больных: 1) молодого возраста – от 25 до 44 лет ($n=34$); 2) среднего возраста – от 45 до 60 лет ($n=34$) и 3) пожилого и старческого возраста – 60 лет и старше ($n=24$). Существенных различий между пациентами разных возрастных групп не выявлено, за исключением большей степени тревожности и депрессии в группе моложе 45 лет (табл. 1).

Немаловажной представлялась оценка частоты симптомов, которые определяют клиническую картину ФМ. С этой целью пациентам предлагалось выбрать беспокоящие их соматические жалобы из перечня критериев ACR 2010 г. На рисунке продемонстрированы клинические проявления ФМ; симптомы, встречающиеся менее чем в 15% случаев (лихорадка, феномен Рейно, рвота, изменение вкуса, крапивница), на диаграммах не представлены.

Клинические проявления ФМ имели особенности в разных возрастных группах. Так, распространенность многих симптомов (головная боль, онемение, головокружение, сухость глаз, запор, боль в животе, депрессия,



Клинические проявления ФМ в целом и в разных возрастных группах (а–в). * – статистически значимые различия в частоте симптомов между 2-й и 3-й группами пациентов; ** – между 1-й и 3-й группами; *** – между 1-й и 2-й группами
Clinical manifestations of FM at large and in different age groups (a–c). * statistically significant differences in the frequency of symptoms between Groups 2 and 3 patients; ** between Groups 1 and 3; *** between Groups 1 and 2

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ / ORIGINAL INVESTIGATIONS

Таблица 2. Факторы, влияющие на клинические проявления ФМ ($M \pm \sigma$)
 Table 2. Factors influencing the clinical manifestations of FM ($M \pm \sigma$)

Фактор	Распростра- ненность боли	Усталость	Отсутствие чувства отдыха после сна	Когнитивные симптомы	Абдоми- нальная боль, головная боль и депрессия	Соматические симптомы (ACR-2010)	Общее здоровье
Мужчины, n=8 (1)	7,17±2,04	2,17±0,75	2,33±0,52	1,17±0,41	1,44±0,67	2,17±0,41	57,5±8,0
Женщины, n=84 (2)	9,63±4,44	2,31±0,75	2,14±0,91	1,45±0,73	1,60±0,47	2,46±0,63	53,8±21,2
p ₁₋₂	0,006	>0,05	>0,05	0,086	>0,05	0,083	>0,05
«Тревожные», n=40 (3)	9,0±3,20	1,95±0,59	1,80±0,95	1,18±0,82	1,44±0,27	2,10±0,72	43,4±15,8
«Тревожно-депрессивные», n=19 (4)	10,29±4,30	2,64±0,67	2,57±0,88	1,84±0,88	1,73±0,39	2,73±0,67	63,1±20,7
Отсутствие аффективных нарушений, n=33 (5)	8,27±2,89	2,1±0,79	1,87±0,89	0,97±0,77	1,38±0,43	2,33±0,49	50,7±24,4
p ₃₋₄	>0,05	<0,001	<0,001	0,002	<0,001	<0,001	<0,001
p ₃₋₅	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
p ₄₋₅	0,028	0,01	0,004	<0,001	<0,001	0,01	0,05
Работающие, n=36 (6)	8,82±3,84	2,19±0,72	2,29±0,94	1,32±0,69	1,47±0,62	2,51±0,61	51,6±18,4
Неработающие, n=12 (7)	11,55±3,97	2,82±0,4	2,27±0,65	1,77±0,75	1,57±0,67	2,55±0,69	63,2±12,7
p ₆₋₇	0,042	<0,001	>0,05	0,076	>0,05	>0,05	0,02
Нормальный ИМТ, n=44 (8)	9,76±4,59	2,36±0,76	2,32±0,80	1,48±0,95	1,50±0,45	2,56±0,65	54,5±22,7
Избыточная масса тела и ожирение, n=48 (9)	9,21±4,12	2,23±0,74	1,96±0,89	1,44±0,81	1,57±0,54	2,41±0,62	51,9±14,7
p ₈₋₉	>0,05	>0,05	0,045	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
Занимаются физкультурой, n=21 (10)	8,3±4,67	1,85±0,89	2,0±1,1	1,35±1,05	1,51±0,88	2,5±0,67	51,1±16,9
Избегают занятий физкультурой, n=71 (11)	10,57±4,52	2,38±0,68	2,19±0,85	1,43±0,85	1,57±0,66	2,42±0,59	54,7±20,9
p ₁₀₋₁₁	0,079	0,026	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05

Примечание. ИМТ — индекс массы тела.

Note. BMI — body mass index.

тошнота, потеря аппетита и болезненное мочеиспускание) была ниже у лиц 3-й группы (старше 60 лет) по сравнению с более молодыми пациентами. Исключение составило только частое мочеиспускание, наблюдаемое в основном после 60 лет, что может быть обусловлено физиологическими причинами.

Согласно обновленным критериям ФМ 2016 г., в качестве наиболее значимых симптомов выделены всего три: головная боль, боль в нижней части живота и депрессия. Однако, по нашим данным, эти клинические проявления не были самыми распространенными. В целом их частота составила в трех группах 60,9; 41,3 и 40,2% соответственно. При этом в 3-й группе она оказалась ниже средней: соответственно всего 37,5; 20,8 и 33,3%. Возможно, что при валидации критериев ФМ потребуется учитывать этнические и языковые особенности восприятия пациентом соматических симптомов. Согласно критериям 2016 г., наличие или отсутствие депрессии предлагается оценивать самому пациенту, что, на наш взгляд, является методологически неверным, поскольку

депрессия имеет четко очерченные критерии диагностики, которые должны использоваться только врачом.

Следующим этапом исследования стала попытка выделить факторы, влияющие на выраженность клинических признаков ФМ. При сравнении симптомов у мужчин и женщин (табл. 2) оказалось, что последние указывают на большую распространенность боли и выраженность когнитивных и соматических расстройств, однако эти различия не были статистически значимыми, что может быть связано с малочисленностью группы мужчин.

С помощью опросника HADS выделено три подгруппы пациентов (табл. 2): с тревожными расстройствами (сумма баллов по соответствующей шкале ≥ 8), с тревожно-депрессивными нарушениями (сумма баллов по каждой шкале > 8) и с отсутствием аффективных расстройств (сумма баллов по каждой шкале < 7). У всех пациентов с депрессивными нарушениями присутствовали также тревожные расстройства, в то время как пациентов с изолированной депрессией без тревоги в нашей выборке не было.

Таблица 3. Особенности клинических проявлений у пациентов с различными фенотипами ФМ

Table 3. Clinical features in patients with different FM phenotypes

Признак	тревожный (n=37; 40,2%)	тревожно- депрессивный (n=16; 17,4%)	Фенотип эгоцентричный (n=21; 22,8%)	сосудистый (n=16; 17,4%)	другой (n=2; 2,2%)
Возраст, годы, М±σ	43,6±4,3	45,4±2,8	54,1±3,3	68,1±2,1	47,3±4,6
Тревога (0–21 балл), М±σ	10,56±2,4	11,37±4,85	4,87±1,94	7,74±2,87	4,5±0,58
Депрессия (0–21 балл), М±σ	4,18±1,81	11,76±3,72	3,43±2,5	6,09±3,02	3,0±2,16
Распространенность боли (0–19 балл), М±σ	7,65±5,98	10,88±4,23	14,77±4,45	13,84±5,1	12,25±3,3
Отказ от занятий спортом, n (%)	20 (54,1)	14 (87,5)	20 (95,2)	16 (100)	1 (50,0)

Мы наблюдали значимое нарастание выраженности симптомов ФМ в группе пациентов с тревожно-депрессивными расстройствами по сравнению с больными с изолированной тревогой или без аффективных нарушений, в то время как последние две подгруппы существенно не различались между собой. Отметим, что балльная оценка выраженности ряда клинических симптомов в группе пациентов с тревожно-депрессивными расстройствами была близка к максимальной: показатель усталости составил 2,64 балла (88,0% максимума), отсутствия чувства отдыха после сна — 2,57 балла (86,7%), соматических симптомов в целом — 2,73 балла (91,0%).

Интересной представляется связь между отсутствием профессиональной занятости и тяжестью ФМ, что может объясняться двумя патогенетическими механизмами. Так, выраженность болевых ощущений способна препятствовать выполнению трудовой деятельности, а социальная изоляция сама по себе может усиливать симптомы ФМ. При проведении данного этапа исследования (см. табл. 2) нами были исключены 44 пациента, находившихся на пенсии по возрасту. При сравнении оставшихся небольших групп пациентов с ФМ прослеживались достоверные закономерности в виде большей распространенности боли, усталости, когнитивной дисфункции и низких показателей общего здоровья у неработающих. Однако, по нашему мнению, у части пациентов с ФМ отсутствие профессиональной занятости может быть связано и с тем, что болезнь являлась для них средством получения дополнительной выгоды в виде привлечения к себе внимания близких, их заботы и возможности вести иждивенческий образ жизни.

При сравнении подгрупп по клиническим проявлениям ФМ с учетом ИМТ мы не выявили существенных различий по большинству показателей, кроме отсутствия чувства отдыха после сна, при этом избыточная масса тела и ожирение ассоциировались с большей вероятностью ощущения полноценного ночного отдыха. Сравнение данных двух подгрупп по шкалам тревоги и депрессии показало, что выраженность тревоги у лиц с нормальной массой тела была существенно выше, чем у лиц с повышенным ИМТ (11,22±3,22 и 9,79±3,62 балла соответственно; $p=0,049$), в то же время показатели по шкале «депрессия» в этих подгруппах существенно не различались (7,40±3,74 и 7,05±3,62 балла соответственно).

Известно, что физические нагрузки способствуют антиноцицептивной активности и рекомендованы при ФМ. Однако доля лиц, занимающихся теми или иными видами

спорта или лечебной физкультурой, оказалась катастрофически мала — всего 22,8%. Действительно, показатели распространенности боли в этой подгруппе имели четкую тенденцию к снижению, как и показатели проявлений усталости, которые были ниже у лиц, приверженных физической активности (см. табл. 2). Остальные клинические симптомы ФМ не имели значимых различий. Физическая активность снижала вероятность развития депрессивных нарушений: выраженность изменений по шкале «депрессия» в подгруппах физически активных и пассивных пациентов составила соответственно 5,85±2,89 и 7,87±3,98 балла ($p=0,02$). В то же время значимых различий по шкале «тревога» не выявлено: 9,89±4,26 и 10,57±4,52 балла соответственно.

Обращала на себя внимание неоднородность группы пациентов с ФМ. Для оценки особенностей течения ФМ в разных группах мы попытались выделить ее основные фенотипы (табл. 3). Так, к сосудистому фенотипу были отнесены пациенты с наличием в анамнезе цереброваскулярной патологии (дисциркуляторная энцефалопатия III стадии). Данный фенотип выделяли на основании клинико-анамнестических данных, при этом не исключалось наличие аффективных нарушений, в связи с чем часть пациентов с высокими показателями по HADS была отнесена к этой подгруппе.

Другим вариантом явился эгоцентрический фенотип, для которого типичными были поиск выгоды в связи с болезнью (чаще — внимания со стороны близких), демонстративный характер переживаний с целью вызвать сочувствие и завладеть вниманием врача, многословность, желание подчеркнуть свою исключительность в отношении болезни и особое действие лекарств.

Отмечен определенный субъективизм критериев ФМ. Так, ведущим симптомом ФМ является боль, которая, по определению Международной ассоциации по изучению боли, «всегда субъективна». Однако в нашем исследовании такие пациенты по предъявляемым жалобам и спектру соматических расстройств полностью соответствовали критериям 2016 г. У оставшихся пациентов, с учетом результатов опроса по HADS, определены тревожный и тревожно-депрессивный фенотипы ФМ. Два пациента не соответствовали ни одному из перечисленных вариантов.

По нашим наблюдениям, тревожный фенотип был самым частым и характеризовался меньшей распространенностью боли, эти пациенты выражали готовность к продуктивному контакту с врачом (восприятие заболевания и выполнение рекомендаций, в том числе и по немедикаментоз-

ному лечению, в частности физической активности). Пациенты с тревожно-депрессивным фенотипом ФМ характеризовались большей распространенностью боли, вялостью и частым отказом от занятий физкультурой из-за слабости и астении. Всем пациентам данной группы впоследствии были назначены антидепрессанты.

Обсуждение. Настоящее исследование позволило продемонстрировать особенности течения ФМ в крупном промышленном центре Российской Федерации. Так, наиболее распространенными соматическими симптомами оказались мышечная боль и мышечная слабость, проявления синдрома раздраженной кишки, усталость и нервозность. В то же время такие симптомы, как головная боль, боль в нижней части живота и депрессия, которые оцениваются в современных критериях ФМ, не были столь значимыми в российской когорте пациентов. Более того, термин «депрессия» может порозному трактоваться пациентом (что заложено в опросник ФМ 2016 г.) и врачом. Все это диктует необходимость валидации критериев 2016 г. для Российской Федерации.

При оценке возрастных особенностей заболевания оказалось, что в целом ряд клинических проявлений ФМ (распространенность боли, когнитивные симптомы, чувство усталости) существенно не зависят от возраста, а отдельные соматические симптомы, напротив, имеют значимые возрастные особенности.

При оценке других факторов риска выявлено, что женский пол выступает дополнительным фактором усиления боли и когнитивных нарушений. Наличие сопутствующего верифицированного депрессивного расстройства (по HADS) ассоциируется с существенным ухудшением клинических проявлений ФМ. В то же время протективными факторами в отношении ряда симптомов ФМ оказались профессиональная деятельность и занятия спортом. Кроме того, избыточная масса тела и ожирение ассоциировались с более полноценным ощущением отдыха после ночного сна.

ФМ — гетерогенная патология с различными патогенетическими механизмами, которая может не только являться самостоятельным заболеванием, но и возникать на фоне уже существующих соматических проблем. Ранее использовались термины «первичная» и «вторичная» ФМ, однако из критериев 2016 г. изъято положение о том, что для диагно-

стики ФМ необходимо исключение заболеваний, способных вызывать боль. Таким образом, подтверждается возможность сосуществования нескольких состояний, которые могут провоцировать болевой синдром. Указаний на «первичность» или «вторичность» боли и разницу в диагностике ФМ в современных критериях не существует.

В нашем исследовании был сделан вывод о наличии нескольких фенотипов ФМ, обозначенных нами как «тревожный», «тревожно-депрессивный», «эгоцентричный» и «сосудистый». Очевидно, что механизмы, приводящие к формированию генерализованного болевого синдрома в этих группах, различны. Например, каждый 4-й пациент с ФМ, пришедший на амбулаторный прием, соответствовал эгоцентрическому фенотипу. Такие пациенты не имели аффективных расстройств в виде тревоги и/или депрессии и отличались максимальной распространенностью боли при отсутствии демонстрации болевого страдания. Они активно сопротивлялись медикаментозному лечению и категорически отказывались от физической активности.

У пациентов с сосудистым фенотипом ФМ, наоборот, отмечалась высокая распространенность боли, а показатели депрессии и тревоги незначительно отклонялись от нормы. Эти пациенты были старше, и предполагаемыми механизмами боли у них являлись нарушение кровоснабжения центров — анализаторов боли на уровне головного мозга, наличие нейромедиаторного дефицита, дисфункции вегетативной регуляции с нарушением лимбической системы, меняющей эмоциональное восприятие.

Заключение. Настоящее исследование позволило выявить клинические особенности течения ФМ, а также факторы, влияющие на тяжесть симптомов (пол, возраст, профессиональная занятость).

Крайне интересным представляется выделение фенотипов ФМ с различными проявлениями. Следует ли в соответствии с современными критериями ФМ относить данные фенотипы к одному заболеванию или считать их проявлениями основного (соматического) заболевания? Этот вопрос требует дальнейшего обсуждения. Тем не менее с учетом возможных различий в патогенезе ФМ в данных группах можно полагать, что и подходы к терапии этих фенотипов должны различаться.

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

1. Branco JC, Bannwarth B, Failde I, et al. Prevalence of Fibromyalgia: A Survey in Five European Countries. *Semin Arthritis Rheum*. 2010 Jun;39(6):448-53. doi: 10.1016/j.semarthrit.2008.12.003. Epub 2009 Feb 27.
2. Wolfe F, Smythe HA, Yunus MB, et al. The American College of Rheumatology 1990 Criteria for the classification of Fibromyalgia. Report of the Multicenter Criteria Committee. *Arthritis Rheum*. 1990 Feb;33(2):160-72.
3. Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles M, et al. The American College of Rheumatology Preliminary Diagnostic Criteria for Fibromyalgia and Measurement of Symptom Severity. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2010 May;62(5):600-10. doi: 10.1002/acr.20140
4. Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles M, et al. 2016 Revisions to the 2010/2011 fibromyalgia diagnostic criteria. *Semin Arthritis Rheum*. 2016 Dec;46(3):319-329. doi: 10.1016/j.semarthrit.2016.08.012. Epub 2016 Aug 30.
5. Plesh O, Adams SH, Gansky SA. Racial/Ethnic and gender prevalences in reported common pains in a national sample. *J Orofac Pain*. 2011 Winter;25(1):25-31.
6. Jacobson SA, Simpson RG, Lubahn C, et al. Characterization of fibromyalgia symptoms in patients 55–95 years old: a longitudinal study showing symptom persistence with suboptimal treatment. *Aging Clin Exp Res*. 2015 Feb;27(1):75-82. doi: 10.1007/s40520-014-0238-7. Epub 2014 May 25.

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
23.12.2019/20.02.2020/25.02.2020

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

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

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

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

Попов А.А. <https://orcid.org/0000-0001-6216-2468>

Волкова Л.И. <https://orcid.org/0000-0002-2478-727X>

Сарапулова А.В. <https://orcid.org/0000-0002-3616-2365>

Экспрессия генов каспазы 3, матричной металлопротеиназы 9, тканевого ингибитора металлопротеиназ 1, катепсинов S и K у больных остеоартритом, нуждающихся в эндопротезировании крупных суставов

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

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

Остеоартрит (ОА) — хроническое ревматическое заболевание, которое характеризуется болью и разрушением ткани сустава. Боль при ОА является основным клиническим симптомом, ограничивающим трудоспособность, и одним из показаний к эндопротезированию сустава. Однако у 10–40% больных ОА болевые ощущения сохраняются и после операции.

Цель исследования — на основании ретроспективного анализа относительной экспрессии генов в крови перед операцией разработать метод поиска биомаркеров для прогнозирования динамики боли в послеоперационном периоде и определения целесообразности проведения эндопротезирования.

Пациенты и методы. Исследована кровь 53 больных ОА (средний возраст $56,5 \pm 8,9$ года) перед эндопротезированием коленного сустава и 26 здоровых доноров (средний возраст $55 \pm 8,3$ года). Общую РНК выделяли из крови и после обратной транскрипции в комплементарную ДНК использовали для определения уровня относительной экспрессии генов в полимеразной цепной реакции в режиме реального времени.

Результаты и обсуждение. Ретроспективный анализ экспрессии генов, ассоциированных с центральной сенситизацией, у 53 больных ОА перед эндопротезированием показал, что данные об экспрессии фактора некроза опухолей α , интерлейкина 1 β , циклооксигеназы 2 и трансформирующего фактора роста β 1 неинформативны в связи с их высокой экспрессией в крови у всех пациентов. Высокая экспрессия гена катепсина S (у 17% больных), гена катепсина K (у 21%), а также низкая экспрессия гена тканевого ингибитора металлопротеиназ 1 (у 31%) могут указывать на возможное сохранение боли после операции. Напротив, при низкой экспрессии гена каспазы 3 (у 43% больных) и гена матричной металлопротеиназы 9 (у 23%) можно ожидать отсутствия боли после эндопротезирования.

Заключение. Анализ экспрессии генов в крови больных ОА перед эндопротезированием представляется перспективным подходом для прогнозирования динамики боли после хирургического лечения.

Ключевые слова: остеоартрит; боль; экспрессия генов; периферическая кровь; прогнозирование результата эндопротезирования.

Контакты: Елена Васильевна Четина; etchetina@mail.ru

Для ссылки: Четина ЕВ, Глемба КЕ, Маркова ГА, Макаров СА. Экспрессия генов каспазы 3, матричной металлопротеиназы 9, тканевого ингибитора металлопротеиназ 1, катепсинов S и K у больных остеоартритом, нуждающихся в эндопротезировании крупных суставов. Современная ревматология. 2020;14(2):52–56. DOI: 10.14412/1996-7012-2020-2-52-56

The gene expression of caspase 3, matrix metalloproteinase-9, tissue inhibitor of metalloproteinases-1, and cathepsins S and K in patients with osteoarthritis requiring large joint replacement

Chetina E.V., Glemba K.E., Markova G.A., Makarov S.A.

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

Osteoarthritis (OA) is a chronic rheumatic disease that is characterized by pain and articular cartilage degradation. Pain in OA is a main clinical symptom that limits working capacity and is one of the indications for joint replacement. However, 10–40% of patients with OA also continue to experience painful sensations after surgery.

Objective: to develop a method for searching for biomarkers to predict the dynamics of pain in the postoperative period and to determine the feasibility of arthroplasty on the basis of a retrospective analysis of relative blood gene expression prior to surgery.

Patients and methods. The investigators tested the blood taken from 53 OA patients (mean age, 56.5 ± 8.9 years) before knee arthroplasty and from 26 healthy donors (mean age, 55 ± 8.3 years). Total RNA was isolated from blood and after reverse transcription into complementary DNA was used to measure the level of relative gene expression in real-time polymerase chain reaction.

Results and discussion. A retrospective analysis of the expression of genes associated with central sensitization in 53 patients with OA before arthroplasty showed that the data on the expression of tumor necrosis factor- α , interleukin- β , cyclooxygenase-2, and transforming growth factor β 1 were uninformative due to their high blood expression in all the patients. The high gene expression of cathepsin S (in 17% of the patients) and cathepsin K (in 21%) and the low gene expression of tissue inhibitor of metalloproteinases 1 (TIMP-1) (in 31%) may indicate that postoperative pain can be persistent. In contrast, no post-arthroplasty pain can be expected in 43% OA patients with low caspase 3 expression and in 23% of those with low MMP-9 one.

Conclusion. Analysis of pre-arthroplasty blood gene expression in patients with OA seems to be a promising approach to predicting the dynamics of pain after surgical treatment.

Keywords: osteoarthritis; pain; gene expression; peripheral blood; prediction of arthroplasty outcome.

Contact: Elena Vasilyevna Chetina; etchetta@mail.ru

For reference: Chetina EV, Glemba KE, Markova GA, Makarov SA. The gene expression of caspase 3, matrix metalloproteinase-9, tissue inhibitor of metalloproteinases-1, and cathepsins S and K in patients with osteoarthritis requiring large joint replacement. *Sovremennaya Revmatologiya*=*Modern Rheumatology Journal*. 2020;14(2):52–56. DOI: 10/14412/1996-7012-2020-2-52-56

Остеоартрит (ОА) — хроническое ревматическое заболевание, которое характеризуется болью и разрушением ткани сустава. Боль при ОА является основным клиническим симптомом, ограничивающим трудоспособность. Поскольку в настоящее время не существует модифицирующих заболевание лекарственных препаратов для терапии ОА, в его лечении широко применяются нестероидные противовоспалительные препараты, а на поздней стадии заболевания сильная боль является одним из важных показаний для эндопротезирования. Эндопротезирование коленного сустава — наиболее распространенный вариант хирургического лечения суставов. Число таких операций ежегодно растет и к 2030 г. может увеличиться в 7 раз [1]. Между тем у 10–40% больных болевые ощущения сохраняются и после эндопротезирования коленного сустава [2]. Понимание факторов, которые влияют на исходы оперативного лечения, будет способствовать более правильному подбору пациентов для эндопротезирования [3].

При ОА боль классифицируется как: 1) ноцицептивная, которая возникает при повреждении и/или воспалении тканей сустава вследствие активации тканевых ноцицепторов и имеет защитную функцию, и/или 2) невропатическая, которая обусловлена повреждением или дисфункцией нервной системы и включает нарушения периферических и центральных механизмов сенситизации [4, 5]. Периферическая сенситизация сопровождается снижением пороговых значений и повышением чувствительности ноцицепторов [6]. Центральная сенситизация характеризуется избыточным ответом центральных нейронов на сигналы рецепторов, а также измененной передачей сигнала от сенсорных нейронов, нарушением функции нисходящих антиноцицепторов, повышенной активностью усиливающих боль путей, временной суммацией (wind-up) и долговременным потенцированием нейронных синапсов в коре головного мозга [7].

Исследования последних лет показали превалирование центральной сенситизации у 30% больных ОА, в том числе на поздних стадиях заболевания [8]. Вероятно, это является причиной сохранения боли после эндопротезирования. В связи с высокой стоимостью хирургического лечения существует необходимость в прогнозировании его результатов.

Предикторами постоперационной хронической боли служат женский пол, высокий индекс массы тела, ожирение, более высокий уровень боли до операции и применение опиоидов или антидепрессантов до операции [9–11]. Кроме того, в качестве предикторов сохранения боли пред-

лагается использовать методы временной суммации (wind-up) или условной модуляции боли [12–15].

Недавние исследования механизмов центральной сенситизации выявили ряд молекулярных маркеров, ассоциированных с болью, включая некоторые цитокины, хемокины, транспортеры кальция или глутамата, каспазы и протеазы [16]. В частности, повышенный сывороточный уровень СРБ коррелировал с концентрацией интерлейкина (ИЛ) 6 в синовиальной жидкости и интенсивностью боли у пациентов с ОА [17]. Это позволяет предположить перспективность использования некоторых из этих маркеров в качестве предикторов сохранения боли после операции.

Действительно, высокие концентрации фактора некроза опухолей (ФНО) α , матричной металлопротеиназы (ММП) 13 и ИЛ6 в синовиальной жидкости оказались независимыми предикторами сохранения боли через 2 года после эндопротезирования [18].

Кроме того, показано, что катепсин S вносит вклад в поддержание невропатической боли путем расщепления трансмембранного хемокина на поверхности нейронов [19, 20]. Каспаза 6 способна регулировать сигнальный путь нейрон — микроглия и центральную сенситизацию [21]. ММП9 необходима для индукции невропатической боли, а ММП2 — для ее длительного поддержания [22]. При этом показано, что ММП9 может преодолевать гематоэнцефалический барьер. В то же время хроническую пониженную экспрессию тканевого ингибитора металлопротеиназ (ТИМП) в астроцитах связывают с развитием хронического нейровоспаления и гипералгезии [23]. Немаловажно, что все эти гены экспрессируются как в клетках нервной ткани, так и в крови, причем уровни экспрессии катепсинов S и K коррелируют в крови и суставном хряще больных ОА [24], что дает основания надеяться на корреляцию их экспрессии в крови и клетках нервной ткани.

Цель настоящего проекта — разработать метод поиска биомаркеров для прогнозирования динамики боли после эндопротезирования и целесообразности его проведения на основании ретроспективного анализа относительной экспрессии генов в крови перед операцией.

Пациенты и методы. Пациенты. Исследована кровь 53 больных ОА (средний возраст $56,5 \pm 8,9$ года) перед эндопротезированием коленного сустава. Все больные имели III или IV рентгенологическую стадию ОА по Kellgren и Lawrence, испытывали сильную боль и страдали хромотой. Диагноз ОА устанавливали согласно классификационным критериям ACR (American College of Rheumatology) [25]. Протокол исследова-

ния одобрен локальным этическим комитетом, информированное согласие получено от всех больных.

Контрольную группу составили 26 произвольно набранных доноров крови (средний возраст $55 \pm 8,3$ года) без ревматических заболеваний и отягощенной наследственности, сопоставимых по полу и возрасту с группой больных.

Молекулярно-биологические методы. Общую РНК выделяли из цельной крови, используя коммерческий набор РИБО-золь-А («ИнтерЛабСервис», Москва). Обратную транскриптазную реакцию проводили с использованием коммерческого набора «Реверта» («ИнтерЛабСервис», Москва). Относительную экспрессию генов определяли с помощью полимеразной цепной реакции в режиме реального времени с применением прибора модели 7300 Applied Biosystems и наборов для экспрессии генов (Applied Biosystems, США): каспазы 3 (Hs00263337_m1), ФНО α (Hs00174128_m1), ММП9 (Hs00234579_m1), катепсина К (Hs00166156_m1), трансформирующего фактора роста (ТФР) β 1 (Hs99999918_m1), ИЛ1 β (Hs00174097_m1), циклооксигеназы (ЦОГ) 2 (Hs00153133_m1), катепсина S (Hs00175407_m1), ТИМП1 (Hs00171558_m1), как описано ранее [26]. β -Актин использовали в качестве эндогенного контроля.

Результаты. Предварительный ретроспективный прогностический анализ основан на наших предыдущих наблюдениях, выявивших, что у 30–40% больных ОА боль сохраняется после операции. В связи с этим у некоторых пациентов послеоперационная боль может быть связана с повышенной по сравнению со здоровыми лицами экспрессией предполагаемых маркерных генов, которую можно оценить перед эндопротезированием. Те гены, экспрессия которых повышена у 30–40% больных, могут предположительно считаться кандидатами в прогностические маркеры.

Ретроспективный анализ экспрессии генов, ассоциированных с центральной сенситизацией, у 53 больных ОА перед эндопротезированием показал, что данные об экспрессии генов ФНО α , ИЛ1 β , ЦОГ2, ТРФ β 1 неинформативны в связи с их высокой экспрессией в крови у всех пациентов.

Напротив, экспрессия гена катепсина S оказалась высокой у 17% больных ОА, а катепсина К — у 21% (рис. 1). В то же время экспрессия гена ТИМП1 была низкой у 31% больных ОА (см. рис. 1), каспазы 3 — у 43%, а ММП9 — у 23% (рис. 2).

Продемонстрировать работу метода можно на примере анализа экспрессии генов у отдельных больных ОА перед эндопротезированием. Анализ относительной экспрессии комбинаций генов ТИМП1 и ММП9 показал, что у больных №1 и №4, в отличие от больных №2 и №3, экспрессия ТИМП1 выше, чем ММП9, по сравнению со здоровыми лицами (см. таблицу). Экспрессия генов катепсина S и К у больных №5 и №8 выше, а у больных №6 и №7 ниже, чем у здоровых лиц. Кроме того, экспрессия генов ТИМП1, ММП9 и каспазы 3 у больного №10 превышала уровень контроля, а у больных №9 и №11 практически не отличалась от контроля (за исключением ТИМП1 у больного №11).



Рис. 1. Соотношение числа больных с высокой относительной экспрессией генов катепсина S и К (черный сегмент) и низкой экспрессией гена ТИМП1 (белый сегмент) в крови у больных ОА перед эндопротезированием

Fig. 1. The ratio of the number of patients with high relative cathepsin S and K gene expressions (black segment) to that of those with low TIMP1 gene expression (white segment) in the blood of patients with OA before arthroplasty

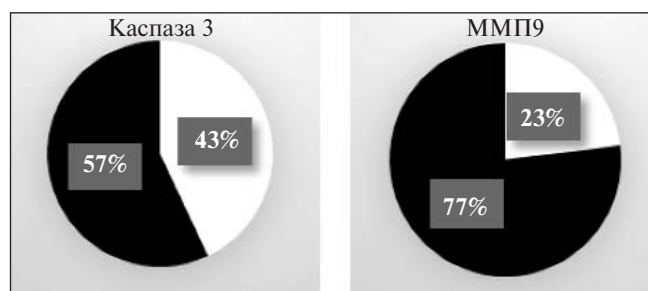


Рис. 2. Соотношение числа больных с низкой относительной экспрессией генов каспазы 3 (белый сегмент) и ММП9 (белый сегмент) в крови у больных ОА перед эндопротезированием

Fig. 2. The ratio of the number of patients with low relative caspase 3 (white segment) and TIMP-9 (white segment) gene expressions in the blood of patients with OA before arthroplasty

Относительная экспрессия генов в крови у больных ОА перед эндопротезированием по сравнению со здоровыми лицами (n=26)
Relative blood gene expression in patients with OA before arthroplasty compared to healthy individuals (n = 26)

Больные ОА	Относительная экспрессия генов контроль	Относительная экспрессия генов		
		ТИМП1	ММП9	
№1	1	10,14	4,70	
№2	1	0,78	0,93	
№3	1	2,05	2,93	
№4	1	3,76	1,19	
		Катепсин К	Катепсин S	
№5	1	4,26	4,54	
№6	1	0,70	0,84	
№7	1	0,28	0,63	
№8	1	2,30	1,36	
		ТИМП1	ММП9	Каспаза 3
№9	1	0,78	0,93	1,05
№10	1	36,06	24,79	38,91
№11	1	2,29	1,40	0,69

Обсуждение. Несмотря на технологический прогресс в эндопротезировании, сохранение боли после операции является проблемой как для пациента, так и для врачей. Существенное улучшение функции сустава и уменьшение боли, которые отмечаются на ранних сроках после операции, не у всех больных сохраняются в отдаленном периоде. При этом, хотя целью эндопротезирования является освобождение от боли и улучшение функции, факторы, определяющие отдаленные результаты эндопротезирования при ОА, а также индивидуальное восприятие боли и ее интенсивность после операции, пока не изучены [27]. Это может быть обусловлено тем, что боль является субъективным ощущением и включает физиологические, когнитивные и эмоциональные компоненты.

Тем не менее основанием для поиска предикторов сохранения боли после операции в крови больных ОА до операции среди генов, контролирующих метаболизм, могут служить сообщения о различных метаболических нарушениях, обусловленных болью и связанных с ожирением, воспалением, наличием коморбидностей, а также поражением других суставов [3, 28]. Кроме того, исследование персистирующей боли в экспериментах на животных показало, что химические или воспалительные стимулы могут изменять экспрессию белков на клеточном уровне, влияя на фенотип и функцию периферических и центральных ноцицептивных нейронов и глиальных клеток [29, 30]. Поэтому степень нарушения данных метаболических процессов можно оценить по изменению экспрессии генов.

Несмотря на отмеченную ранее роль провоспалительных цитокинов как прогностических маркеров сохранения боли после операции [17, 18], наши исследования показали, что они неинформативны, поскольку их экспрессия повышена в крови у всех больных ОА перед операцией. Данные литературы, свидетельствующие о прогностической роли изученных в данной работе генетических маркеров, отсутствуют.

Поскольку повышенная экспрессия протеаз и каспаз ассоциируется с центральной сенситизацией, высокая экспрессия генов катепсина S (у 17% больных), катепсина K (у 21%), а также низкая экспрессия гена ТИМП1 (у 31%) может указывать на возможное сохранение боли после операции у этих пациентов. Напротив, у 43% больных ОА с низкой экспрессией гена каспазы 3 и у 23% больных ОА с

низкой экспрессией гена ММП9 можно ожидать отсутствие боли после эндопротезирования.

Более детальное представление о взаимовлиянии генов позволяет получить анализ экспрессии генов ММП9 и ТИМП1. При этом, поскольку экспрессия гена ТИМП1 превышает экспрессию протеиназы, можно предположить, что больные №1 и №4 не будут испытывать боль после операции. У больного №2 послеоперационная боль тоже маловероятна, так как у него экспрессия этих генов ниже уровня их экспрессии у здоровых лиц. Напротив, у больного №3 можно предполагать сохранение боли после операции ввиду того, что экспрессия гена ММП9 у него превышает экспрессию гена ТИМП1.

Кроме того, экспрессия генов катепсина S и K либо повышена (у больных №5 и №8), либо ниже уровня контроля (больные №2 и №3). Поэтому сохранение боли после операции, скорее всего, будет наблюдаться только у больных №5 и №8. Если сравнить экспрессию генов каспазы 3, ММП9 и ТИМП1, то можно полагать, что больной №9, скорее всего, не будет испытывать боль вследствие низкой экспрессии этих трех генов, как и больной №11, у которого наблюдались превышение экспрессии гена ТИМП1 по сравнению с контролем и низкая экспрессия генов ММП9 и каспазы 3. У больного №10 экспрессия исследованных генов оказалась повышена. У него можно ожидать развитие боли. Это объясняется тем, что, хотя экспрессия гена ТИМП1 у этого больного превышает таковую гена ММП9, у него имеется также высокая экспрессия гена каспазы 3.

Предлагаемый метод является недорогим и технически простым. Однако, поскольку нами проведено ретроспективное исследование, предлагаемый метод необходимо опробовать в реальной клинической практике не только в плане подтверждения прогностической эффективности предлагаемых молекулярных маркеров, но и путем расширения набора исследуемых генов, экспрессия которых связана с болью.

Заключение. Таким образом, на основании наших исследований предложен метод поиска биомаркеров для прогнозирования динамики боли после операции и целесообразности проведения эндопротезирования. В то же время идентификация пациентов с высоким риском сохранения боли после операции потребует улучшения качества медикаментозной терапии этих больных ОА без хирургического вмешательства.

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

1. Филатова ЕС, Туровская ЕФ, Алексеева ЛИ и др. Анализ патогенетических механизмов хронической суставной боли у больных ревматоидным артритом и остеоартрозом коленных суставов. Научно-практическая ревматология. 2014;52(6):631-5. [Filatova ES, Turovskaya EF, Alekseeva LI, et al. Analysis of the pathogenetic mechanisms of chronic joint pain in patients with rheumatoid arthritis and knee osteoarthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(6):631-5. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-631-635
2. Туровская ЕФ, Алексеева ЛИ, Филатова ЕГ. Механизмы хронической боли при остеоартрозе коленного сустава. Научно-практическая ревматология. 2014;52(5):526-9. [Turovskaya EF, Alekseeva LI, Filatova EG. Mechanisms of chronic pain at osteoarthritis of the knee. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(5):526-9. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-526-529
3. Hilton ME, Gioe T, Noorbaloochi S, Singh JA. Increasing comorbidity is associated with worsening physical function and pain after primary total knee arthroplasty. *BMC Musculoskelet Disord*. 2016 Oct 7;17(1):421.
4. Kidd BL, Urban LA. Mechanisms of inflammatory pain. *Br J Anaesth*. 2001 Jul; 87(1):3-11.
5. Treede RD, Jensen TS, Campbell JN, et al. Neuropathic pain: redefinition and a grading system for clinical and research purposes. *Neurology*. 2008 Apr 29;70(18):1630-5. Epub 2007 Nov 14.
6. Campbell JN, Meyer RA. Mechanisms of neuropathic pain. *Neuron*. 2006 Oct 5;52(1):77-92.
7. Nijs J, Van Houdenhove B, Oostendorp RA. Recognition of central sensitization in patients with musculoskeletal pain: Application of pain neurophysiology in man-

- ual therapy practice. *Man Ther.* 2010 Apr;15(2): 135-41. doi: 10.1016/j.math.2009.12.001. Epub 2009 Dec 24.
8. Akinç A, Al Shaker M, Chang MH, et al. Predictive factors and clinical biomarkers for treatment in patients with chronic pain caused by osteoarthritis with a central sensitization component. *Int J Clin Pract.* 2016 Jan;70(1):31-44. doi: 10.1111/ijcp.12749. Epub 2015 Nov 11.
9. Liu SS, Buvanendran A, Rathmell JP, et al. Predictors for moderate to severe acute post-operative pain after total hip and knee replacement. *Int Orthop.* 2012 Nov;36(11): 2261-7. doi: 10.1007/s00264-012-1623-5. Epub 2012 Jul 29.
10. Judge A, Arden NK, Cooper C, et al. Predictors of outcomes of total knee replacement surgery. *Rheumatology (Oxford).* 2012 Oct;51(10):1804-13. Epub 2012 Apr 24.
11. Wylde V, Dixon S, Blom AW. The role of preoperative self-efficacy in predicting outcome after total knee replacement. *Musculoskeletal Care.* 2012 Jun;10(2):110-8. doi: 10.1002/msc.1008. Epub 2012 Feb 24.
12. Petersen KK, Arendt-Nielsen L, Simonsen O, et al. Presurgical assessment of temporal summation of pain predicts the development of chronic postoperative pain 12 months after total knee replacement. *Pain.* 2015 Jan;156(1):55-61. doi: 10.1016/j.pain.0000000000000022
13. Granot M, Lowenstein L, Yarnitsky D, et al. Postcesarean section pain prediction by preoperative experimental pain assessment. *Anesthesiology.* 2003 Jun;98(6):1422-6.
14. Edwards RR, Mensing G, Cahalan C, et al. Alteration in pain modulation in women with persistent pain after lumpectomy: influence of catastrophizing. *J Pain Symptom Manage.* 2013 Jul;46(1):30-42. doi: 10.1016/j.jpainsymman.2012.06.016. Epub 2012 Oct 25.
15. Yarnitsky D, Crispel Y, Eisenberg E, et al. Prediction of chronic post-operative pain: preoperative DNIC testing identifies patients at risk. *Pain.* 2008 Aug 15;138(1):22-8. Epub 2008 Jan 8.
16. Ji RR, Xu ZZ, Gao YJ. Emerging targets in neuroinflammation-driven chronic pain. *Nat Rev Drug Discov.* 2014 Jul;13(7):533-48. doi: 10.1038/nrd4334. Epub 2014 Jun 20.
17. Pearle A, Scanzello C, George S, et al. Elevated high-sensitivity C-reactive protein levels are associated with local inflammatory findings in patients with osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage.* 2007 May;15(5): 516-23. Epub 2006 Dec 5.
18. Gandhi R, Santone D, Takahashi M, et al. Inflammatory predictors of ongoing pain 2 years following knee replacement surgery. *Knee.* 2013 Oct;20(5):316-8. doi: 10.1016/j.knee.2012.10.015. Epub 2012 Nov 14.
19. Clark AK, Yip PK, Grist J, et al. Inhibition of spinal microglial cathepsin S for the reversal of neuropathic pain. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2007 Jun 19;104(25): 10655-60. Epub 2007 Jun 5.
20. Clark AK, Yip PK, Malcangio M. The liberation of fractalkine in the dorsal horn requires microglial cathepsin S. *J Neurosci.* 2009 May 27;29(21):6945-54. doi: 10.1523/JNEUROSCI.0828-09.2009
21. Berta T, Park CK, Xu ZZ, et al. Extracellular caspase-6 drives murine inflammatory pain via microglial TNF-alpha secretion. *J Clin Invest.* 2014 Mar;124(3):1173-86. doi: 10.1172/JCI72230. Epub 2014 Feb 17.
22. Kawasaki Y, Xu ZZ, Wang X, et al. Distinct roles of matrix metalloproteases in the early- and late-phase development of neuropathic pain. *Nat Med.* 2008 Mar; 14(3):331-6. doi: 10.1038/nm1723. Epub 2008 Feb 10.
23. Gardner J, Borgmann K, Deshpande MS, et al. Potential mechanisms for astrocyte-TIMP-1 downregulation in chronic inflammatory diseases. *J Neurosci Res.* 2006 May 15; 83(7):1281-92.
24. Четина ЕВ, Маркова ГА, Таскина ЕА и др. Молекулярные механизмы регуляции боли у больных остеоартрозом. Научно-практическая ревматология. 2016;54(4): 424-31.
- [Chetina EV, Markova GA, Taskina EA, et al. Molecular mechanisms of pain regulation in patients with osteoarthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2016;54(4):424-31. (In Russ.).] doi: 10.14412/1995-4484-2016-424-431
25. Altman R, Asch E, Bloch D. Development of criteria for the classification and reporting of osteoarthritis. Classification of osteoarthritis of the knee. *Arthritis Rheum.* 1986 Aug;29(8):1039-49.
26. Tchetina EV, Poole AR, Zaitseva EM, et al. Differences in mTOR (mammalian target of rapamycin) gene expression in the peripheral blood and articular cartilages of osteoarthritic patients and disease activity. *Arthritis.* 2013;2013:461486. doi: 10.1155/2013/461486. Epub 2013 Jun 25.
27. National Institutes of Health. NIH Consensus Statement on total knee replacement. *NIH Consens State Sci Statements.* 2003;20:1-32.
28. Hawker GA, Badley EM, Borkhoff CM, et al. Which patients are most likely to benefit from total joint arthroplasty? *Arthritis Rheum.* 2013 May;65(5):1243-52. doi: 10.1002/art.37901
29. Basbaum AI, Bautista DM, Scherrer G, Julius D. Cellular and molecular mechanisms of pain. *Cell.* 2009 Oct 16;139(2):267-84. doi: 10.1016/j.cell.2009.09.028
30. Woolf CJ. Central sensitization: implications for the diagnosis and treatment of pain. *Pain.* 2011 Mar;152(3 Suppl):S2-15. doi: 10.1016/j.pain.2010.09.030. Epub 2010 Oct 18.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

29.12.2019/5.02.2020/12.02.2020

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проект №12-04-00038а). Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

This investigation has been supported by the Russian Foundation for Basic Research (Projects No. 12-04-00038a). The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Четина Е.В. <https://orcid.org/0000-0001-7312-2349>

Сахарный диабет у больных ревматоидным артритом в Республике Карелия

Корякова Н.В., Польская И.И., Марусенко И.М., Кулагина Т.И.

ФГБОУ ВО «Петрозаводский государственный университет», Петрозаводск
Россия, 185910, Петрозаводск, проспект Ленина, 33

Цель исследования — оценка частоты сахарного диабета (СД) у больных ревматоидным артритом (РА) в Республике Карелия и анализ типов нарушений углеводного обмена.

Пациенты и методы. В исследование включено 889 пациентов с РА в возрасте 18 лет и старше, которые находились на лечении в ревматологическом отделении ГБУЗ «Республиканская больница им. В.А. Баранова» Петрозаводска с 2000 по 2019 г. Среди них было 709 (79,8%) женщин и 180 (20,2%) мужчин, медиана возраста составила 59 [52; 66] лет, медиана длительности РА — 6,5 [1,75; 13] года. У большинства пациентов были выявлены положительный ревматоидный фактор (РФ; 68,3%), II и более рентгенологическая стадия (90,6%), умеренная и высокая активность РА (84,8%). Метотрексат в качестве основного базисного противовоспалительного препарата получали 68,2%, генно-инженерные биологические препараты — 4,8%, глюкокортикоиды (ГК) — 3,3% пациентов. Анализировали частоту СД и его типов, факторы риска (ФР).

Результаты и обсуждение. СД зарегистрирован у 67 (7,5%) больных РА: у 55 женщин и у 12 мужчин, медиана возраста — 62 [56; 66] года. У 9 (1,0%) больных РА наблюдался СД 1-го типа, у 8 (0,9%) — стероид-индуцированный СД (СИСД) и у 50 (5,6%) — СД 2-го типа. В 55,5% случаев СД 1-го типа был представлен латентным аутоиммунным диабетом взрослых (LADA) с поздним дебютом. СИСД в 75% наблюдений был выявлен у пациентов старше 60 лет с ФР развития СД 2-го типа. Встречаемость СД 2-го типа у больных РА в настоящем исследовании превысила официальные показатели в общей популяции Российской Федерации, но оказалась близка к прогнозируемым цифрам распространенности СД 2-го типа. У пациентов с РА и СД 2-го типа имелись такие основные ФР, как возраст старше 45 лет, артериальная гипертензия, избыточная масса тела или ожирение, кроме того, у 60% пациентов выявлено сочетание этих факторов.

Заключение. Выявлена большая частота углеводных нарушений различного типа у больных РА, количество случаев СД 1-го типа и СД 2-го типа среди обследованных пациентов с РА превысило показатели региональных регистров СД в общей популяции в Республике Карелия. Представляется целесообразным проведение скрининга углеводных нарушений у больных РА, особенно при наличии ФР СД 2-го типа и системной терапии ГК.

Ключевые слова: ревматоидный артрит; сахарный диабет; глюкокортикоиды; факторы риска.

Контакты: Нина Витальевна Корякова; tnk28@inbox.ru

Для ссылки: Корякова НВ, Польская ИИ, Марусенко ИМ, Кулагина ТИ. Сахарный диабет у больных ревматоидным артритом в Республике Карелия. Современная ревматология. 2020;14(2):57–61. DOI: 10.14412/1996-7012-2020-2-57-61

Diabetes mellitus in patients with rheumatoid arthritis in the Republic of Karelia *Koryakova N.V., Polskaya I.I., Marusenko I.M., Kulagina T.I.*

*Petrozavodsk State University, Petrozavodsk
33, Lenin Prospect, Petrozavodsk 185910, Russia*

Objective: to estimate the incidence of diabetes mellitus (DM) in patients with rheumatoid arthritis (RA) in the Republic of Karelia and to analyze the types of carbohydrate metabolism disorders.

Patients and methods. The investigation enrolled 889 patients aged 18 years and older with RA treated in the Rheumatology Department, V.A. Baranov Republican Hospital (Petrozavodsk), in 2000 to 2019. Among them, there were 709 (79.8%) women and 180 (20.2%) men; the median age was 59 [52; 66] years; the median duration of RA was 6.5 [1.75; 13] years. Most patients were found to have positive rheumatoid factor (68.3%), the second and more advanced radiological stages (90.6%), and moderate and high RA disease activity (84.8%). Methotrexate as a mainstay disease-modifying anti-rheumatic drug was taken by 68.2%; biological agents and glucocorticoids (GCs) were used in 4.8 and 3.3%, respectively. The incidence of DM and its types and risk factors (RFs) were analyzed.

Results and discussion. DM was recorded in 67 (7.5%) RA patients (55 women and 12 men; the median age was 62 [56; 66] years). Among these patients, 9 (1.0%) patients with RA were observed to have type 1 DM, 50 (5.6%) and 8 (0.9%) patients had steroid-induced DM (SIDM), and type 2 DM, respectively. In 55.5% of cases, type 1 DM was represented by latent autoimmune diabetes in adults (LADA), which is of late onset. SIDM was detected in 75% of patients over 60 years of age who had RFs for type 2 DM. In this study, the incidence of type 2 DM in RA patients exceeded official figures in the general population of the Russian Federation, but was close to the predicted prevalence rates of type 2 DM. Patients with RA and type 2 DM had major RFs, such as age over 45 years, hypertension, overweight or obesity; moreover, 60% of patients were found to have a combination of these factors.

Conclusion. RA patients showed a higher incidence rate of carbohydrate disorders of different types; the number of cases of type 1 DM and type 2 DM among the examined patients with RA exceeded that in the regional DM registries in the general population in the Republic of Karelia.

It seems advisable to screen for carbohydrate disorders in patients with RA, especially in the presence of RFs for type 2 DM and during systemic therapy with GCs.

Keywords: rheumatoid arthritis; diabetes mellitus; glucocorticoids; risk factors.

Contact: Nina Vitalyena Koryakova; tnk28@inbox.ru

For reference: Koryakova NV, Polskaya II, Marusenko IM, Kulagina TI. Diabetes mellitus in patients with rheumatoid arthritis in the Republic of Karelia. *Sovremennaya Revmatologiya*=*Modern Rheumatology Journal*; 2020;14(2):57–61. DOI: 10/14412/1996-7012-2020-2-57-61

Ревматоидный артрит (РА) — иммуновоспалительное заболевание, которое характеризуется хроническим эрозивным артритом и системным поражением внутренних органов, что приводит к повышенному риску сопутствующей патологии, ранней инвалидизации и уменьшению продолжительности жизни пациентов [1].

Распространенность сахарного диабета (СД) в настоящее время приравнивается к глобальной эпидемии. Основной причиной инвалидизации и смертности больных СД являются его системные сосудистые осложнения [2]. Сочетание РА и СД значительно увеличивает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний с поражением магистральных сосудов сердца, головного мозга, артерий нижних конечностей, хронической болезни почек и ретинопатии, инфекционных осложнений. Это неблагоприятно сказывается на качестве жизни и прогнозе, а также может привести к ограничению назначения лекарственных препаратов, необходимых для контроля над этими заболеваниями.

Основными типами нарушений углеводного обмена у больных РА являются аутоиммунный СД 1-го типа, СД 2-го типа и стероид-индуцированный СД (СИСД). СД 1-го типа часто сочетается с другими эндокринными и неэндокринными заболеваниями аутоиммунной природы [3]. Некоторые исследования показали, что СД 1-го типа связан с риском развития РА, ассоциированного с наличием антител к циклическому цитруллинированному пептиду [4]. Предполагают, что риск возникновения РА у больных СД 1-го типа может быть обусловлен наличием аллеля 620W гена тирозиновых фосфатаз *PTPN22*, который может быть общим элементом патогенеза этих двух заболеваний [5].

По данным литературы, заболеваемость и распространенность СД 2-го типа в когорте больных РА превышает соответствующие показатели в общей популяции [6]. Установлено, что провоспалительные цитокины способны вмешиваться в процессы метаболизма глюкозы, нарушая синтез и функционирование инсулиновых рецепторов и внутриклеточного транспортера глюкозы в мышцах, жировой ткани, печени, а также угнетая секрецию инсулина, вызывая апоптоз β-клеток поджелудочной железы [7]. В нескольких исследованиях у больных РА продемонстрировано снижение функциональных возможностей β-клеток и нарастание инсулинорезистентности периферических тканей [8, 9].

Системная терапия глюкокортикоидами (ГК) приводит к увеличению числа случаев СД и других нарушений углеводного обмена у больных РА. Использование ГК вносит значимый вклад в развитие гипергликемии за счет не только активации глюконеогенеза, но и формирования инсулинорезистентности [8]. Развитие СИСД в некоторых исследованиях было связано с наличием факторов риска (ФР) СД

2-го типа у пациентов, которые получали пероральные ГК. По мере увеличения дозы и длительности терапии ГК значительно возрастает и количество случаев СИСД [10, 11]. Другие исследования, наоборот, не выявили повышения распространенности СД у больных РА на фоне терапии ГК и не доказали связи РА с каким-либо типом СД [12].

Цель настоящего исследования — оценка частоты СД у больных РА в Республике Карелия и анализ типов нарушения углеводного обмена.

Пациенты и методы. В исследование включено 889 пациентов с РА в возрасте 18 лет и старше, которые наблюдались на базе ревматологического отделения ГБУЗ «Республиканская больница им. В.А. Баранова» Петрозаводска с 2000 по 2019 г. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании, одобренное локальным этическим комитетом.

Все пациенты соответствовали классификационным критериям РА ACR (American College of Rheumatology) / EULAR (European League Against Rheumatism) 2010 г. или критериям ACR 1987 г. (в период наблюдения до 2010 г.). Диагноз СД во время госпитализации был установлен по лабораторным критериям ВОЗ (1999–2013), а также по записям в медицинской документации, подтверждающим наличие диагноза в анамнезе.

Краткая характеристика пациентов, вошедших в исследование, приведена в табл. 1. Преобладали женщины, пациенты среднего и пожилого возраста, медиана длительности РА составила 6,5 [1,75; 13] года. Позитивность по ревматоидному фактору (РФ) выявлена более чем у половины больных РА, у большинства диагностирована II, III и IV рентгенологическая стадия артрита, преимущественно пациенты имели умеренную и высокую активность РА по индексу DAS28. В качестве базисных противовоспалительных препаратов (БПВП) значительная часть пациентов (68,2%) получала метотрексат (МТ). Генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) использовали 43 (4,8%) пациента. Системная терапия ГК имела место у 30 (3,3%) больных РА. Доза ГК (в пересчете на преднизолон) составляла 10 [10; 15] мг/сут.

Статистическую обработку данных провели с использованием методов параметрической и непараметрической статистики (программа Statistica 8.0, StatSoft Inc., США). Перечисленные представлены в виде медианы (Me) с указанием верхнего и нижнего квартилей [25-й; 75-й перцентили]. Достоверность различий между двумя несвязанными группами оценивалась с помощью критерия Манна–Уитни.

Результаты. Из 889 больных РА у 67 (7,5%) был зарегистрирован СД. Среди них было 12 (17,9%) мужчин и 55 (82,1%) женщин в возрасте от 18 до 79 лет (62 [56; 66] года).

Как правило, при сочетании у пациента РА и нарушений углеводного обмена наблюдался СД 2-го типа (74,7%), с одинаковой частотой были зарегистрированы СД 1-го ти-

Таблица 1. Характеристика больных РА
Table 1. Characteristics of patients with RA

Показатель	Значение
Женщины, n (%)	709 (79,8)
Мужчины, n (%)	180 (20,2)
Возраст, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	59 [52; 66]
Длительность РА, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	6,5 [1,75; 13]
Серопозитивность по РФ, n (%)	607 (68,3)
Рентгенологическая стадия, n (%):	
0	3 (0,3)
I	81 (9,1)
II	391 (44,1)
III	189 (21,3)
IV	224 (25,2)
Активность по DAS28, n (%):	
низкая	135 (15,2)
умеренная	442 (49,7)
высокая	312 (35,1)
Терапия БПВП, n (%):	
МТ	607 (68,2)
сульфасалазин	68 (7,63)
лефлуномид	33 (3,7)
аминохинолиновые препараты	22 (2,5)
другие	12 (1,3)
Терапия ГИБП, n (%)	43 (4,8)
Системная терапия ГК, n (%)	30 (3,3)

па (13,4%) и СИСД (11,9%). В табл. 2 представлено распределение пациентов с РА в зависимости от типа СД.

В группе пациентов с СД 1-го типа преобладали женщины (66,6%), дебют СД приходился на возраст от 14 до 60 лет (37 [22,75; 49,75] лет). У 5 (55,5%) пациентов из группы СД 1-го типа был диагностирован медленно прогрессирующий латентный аутоиммунный диабет взрослых (Latent autoimmune diabetes in adults, LADA). В большинстве случаев СД 1-го типа дебютировал раньше РА, но у 3 пациентов LADA был выявлен после развития РА.

СИСД был зарегистрирован у пациентов с РА в возрасте от 33 лет до 71 года (62,5 [44,25; 69] года). Длительность терапии ГК у пациентов с СИСД составила 6 [1,5; 18] мес, доза (в пересчете на преднизолон) — 10 [10; 22,5] мг/сут. Дозы ГК у пациентов с РА без углеводных нарушений были меньше (10 [10; 12,5] мг/сут в пересчете на преднизолон), но значимых статистических различий не получено, что может быть связано с небольшой выборкой обследованных. Пациенты получали системную терапию ГК в связи с плохой переносимостью и наличием противопоказаний к терапии БПВП, а также при системных проявлениях РА. Большая часть пациентов с СИСД (75%) были старше 60 лет и имели дополнительные ФР развития СД 2-го типа до начала терапии ГК: у 4 пациентов отмечалась артериальная гипертензия (АГ) и у 2 — избыточная масса тела.

СД 2-го типа без терапии ГК имелся у большей части пациентов при сочетании РА и СД — у 50 (74,7%). Основные ФР развития СД 2-го типа выявлены у большинства паци-

Таблица 2. Распределение больных РА и СД в зависимости от типа СД

Table 2. The distribution of patients with RA and DM according to the type of the latter

Показатель	Число больных, n	Среди больных РА и СД, %	Среди больных РА, %
СД 1-го типа	9	13,4	1,0
СД 2-го типа	50	74,7	5,6
СИСД	8	11,9	0,9

Таблица 3. Основные ФР СД 2-го типа у больных РА и СД 2-го типа

Table 3. Major RFs for type 2 DM in patients with RA and type 2 DM

ФР	Частота, %
Возраст старше 45 лет	98
АГ	80
ИМТ >25 кг/м ²	72
ТГ >2,82 ммоль/л	12

Примечание. ИМТ — индекс массы тела.

Note. BMI — body mass index.

ентов этой группы. Наиболее часто встречающиеся ФР развития СД 2-го типа представлены в табл. 3.

Медиана возраста пациентов с РА на момент установления диагноза СД 2-го типа — 63 [57,75; 67] года, у 49 (98%) больных СД 2-го типа был диагностирован на фоне РА после 45 лет. Наиболее часто у больных РА и СД 2-го типа выявлялась АГ, которая была зарегистрирована в 40 (80%) случаях до диагностики СД, немного реже наблюдалась избыточная масса тела или ожирение — в 36 (72%) случаев, и только у 6 (12%) пациентов было выявлено повышение уровня триглицеридов (ТГ) в сыворотке крови до 2,82 ммоль/л и более.

Сочетание трех основных ФР, таких как возраст старше 45 лет, избыточная масса тела/ожирение и АГ, наблюдалось у 30 (60%) пациентов этой группы. У 4 (8%) пациентов с РА и СД 2-го типа зарегистрировано четыре фактора риска СД (возраст старше 45 лет, АГ, ожирение и гипертриглицеридемия). У 1 пациента младше 45 лет имелись все остальные значимые факторы риска развития СД 2-го типа — ожирение, АГ и гипертриглицеридемия.

Проведено сравнение основных ФР нарушений углеводного обмена у пациентов с СИСД до начала терапии ГК и у пациентов с СД 2-го типа на фоне РА (табл. 4).

Большинство пациентов с СИСД и СД 2-го типа были старше 45 лет. У пациентов с СД 2-го типа чаще встречались АГ и избыточная масса тела или ожирение, а у пациентов с СИСД чаще выявлялись только АГ. Сочетание трех основных ФР нарушений углеводного обмена наиболее часто наблюдалось в группе с СД 2-го типа, а у пациентов с СИСД чаще обнаруживалось сочетание двух ФР или наличие отдельных ФР.

Обсуждение. РА является наиболее частым аутоиммунным заболеванием костно-мышечной системы. Заболеваемость РА в Российской Федерации достигает 253,7 на 100 тыс. взрослого населения. В Республике Карелия этот показа-

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ / ORIGINAL INVESTIGATIONS

Таблица 4. ФР нарушения углеводного обмена и их сочетание у пациентов с СИСД и СД 2-го типа на фоне РА, n (%)
Table 4. RFs for carbohydrate metabolism disorders and their combination in patients with SIDM and type 2 in the presence of RA, n (%)

Факторы риска	Больные РА и СИСД (n=8)	Больные РА и СД 2-го типа (n=50)
Возраст >45 лет	6 (75)	49 (98)
АГ	4 (50)	40 (80)
ИМТ >25 кг/м ²	2 (25)	36 (72)
ТГ >2,82 ммоль/л	0	6 (12)
Число ФР:		
1	1 (12,5)	4 (8)
2	5 (62,5)	12 (24)
3	1 (12,5)	30 (60)
4	0	4 (8)

тель превышает 300 случаев на 100 тыс. населения, что превышает средний показатель по стране [13].

Число больных СД во всем мире неуклонно растет, за последние 10 лет оно увеличилось в 2 раза. Согласно прогнозам Международной диабетической федерации, к 2045 г. СД будет страдать 629 млн человек. В Российской Федерации на конец 2018 г. СД зарегистрирован у 3,1% населения, в 92% случаев встречается СД 2-го типа [2]. По данным эпидемиологического исследования NATION, в котором приняло участие 26 620 человек, СД 2-го типа был диагностирован у 5,4% обследованных [14]. Таким образом, можно предположить, что диагностируется только половина случаев СД 2-го типа и реальная численность больных СД в России составляет около 6% населения. Распространенность СД в Республике Карелия составила 4,5% случаев, СД 1-го типа – 0,25%, СД 2-го типа – 4,25%. Распространенность и заболеваемость РА и СД среди взрослого населения Республики Карелия в 2019 г., по данным региональных регистров, представлена в табл. 5.

В настоящем исследовании у больных РА выявлена большая частота СД (7,5% случаев) по сравнению с популяционными значениями, что подтверждается данными литературы. Показано, что РА ассоциируется с увеличением распространенности СД 2-го типа в 1,2–1,4 раза по сравнению с общей популяцией [6, 9].

Несомненный интерес представляет относительно большая распространенность СД 1-го типа в нашем исследовании: он выявлен у 1% больных РА; среди пациентов с нарушениями углеводного обмена на фоне РА аутоиммунный тип СД был зарегистрирован в 13,4% случаев. Следует

Таблица 5. Распространенность и заболеваемость РА и СД среди взрослого населения Республики Карелия
Table 5. Prevalence and incidence of RA and DM among the adult population of the Republic of Karelia

Заболевание	Распространенность, %	Заболеваемость, на 100 тыс.
РА	0,26	371,3
СД:		
всего	4,5	5615,4
СД 1-го типа	0,25	315,4
СД 2-го типа	4,25	5300

обратить внимание на высокую частоту (55,5%) LADA, а также на поздний возраст дебюта аутоиммунного СД у больных РА.

В настоящем исследовании среди больных с нарушениями углеводного обмена преобладали пациенты с СД 2-го типа. Количество зарегистрированных случаев СД 2-го типа при РА (5,6%) в нашей работе превышает этот показатель в общей популяции Российской Федерации, но приближается к прогнозируемым цифрам распространенности СД 2-го типа. Большинство пациентов с СД 2-го типа на фоне РА имели такие ФР, как возраст старше 45 лет, АГ, избыточная масса тела или ожирение, в 60% случаев отмечалось сочетание этих факторов.

СИСД наблюдался у пациентов старшей возрастной группы, которые имели и другие ФР углеводных нарушений, в частности АГ и избыточную массу тела. Дозы ГК, которые получали пациенты с СИСД без дополнительных ФР нарушений углеводного обмена ($60 \pm 28,9$ мг по преднизолону), были выше, чем у больных СИСД старшей возрастной группы с ФР ($12,9 \pm 5,3$ мг по преднизолону), но статистически значимых различий не получено в связи с небольшой группой пациентов. Длительность терапии у пациентов с СИСД молодого и старшего возраста с дополнительными ФР значимо не различалась. Схожие результаты представлены и в других работах [15]. Хотя у пациентов с СИСД имелось меньше ФР СД по сравнению с больными СД 2-го типа, системную терапию ГК можно считать значимым ФР нарушений углеводного обмена.

Выводы. Таким образом, в настоящем исследовании мы выявили большую частоту углеводных нарушений различного типа у больных РА, количество случаев СД 1-го типа и СД 2-го типа среди обследованных пациентов с РА превысило показатели региональных регистров СД в общей популяции в Республике Карелия. Целесообразно проведение скрининга углеводных нарушений у больных РА, особенно при наличии ФР развития СД 2-го типа и системной терапии ГК.

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

1. Насонов ЕЛ, Каратеев ДЕ, Балабанова РМ. Ревматоидный артрит. В кн.: Насонов ЕЛ, Насонова ВА, редакторы. Ревматология. Национальное руководство. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2008. С. 290–331.
 [Nasonov EL, Karateev DE, Balabanova RM. Rheumatoid arthritis. In: Nasonov EL, Nasonova VA, editors. *Revmatologiya*.

Natsional'noe rukovodstvo [Rheumatology. National Guide]. Moscow: GEOTAR-Media; 2008. P. 290–331. (In Russ.)].
 2. Дедов ИИ, Шестакова МВ, Майоров АЮ и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом (9-й выпуск). Сахарный диабет. 2019;22(S1):12–172.
 [Dedov II, Shestakova MV, Maiorov AYU,

et al. Algorithms for specialized medical care for patients with diabetes (9th edition). *Sakharnyi diabet*. 2019;22(S1):12–172. (In Russ.)].
 3. Ларина АА, Трошина ЕА. Аутоиммунные заболевания, ассоциированные с сахарным диабетом 1-го типа: возможное взаимовлияние. Проблемы эндокринологии. 2013;(1):35–43.

- [Larina AA, Troshina EA. Autoimmune diseases associated with type 1 diabetes: possible interaction. *Problemy endokrinologii*. 2013; (1):35-43. (In Russ.)].
4. Liao KP, Gunnarsson M, Källberg H, et al. Specific Association of Type 1 Diabetes Mellitus With Anti-Cyclic Citrullinated Peptide-Positive Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheum*. 2009 Mar;60(3):653-60. doi: 10.1002/art.24362
5. Plenge RM, Padyukov L, Remmers EF, et al. Replication of putative candidate-gene associations with rheumatoid arthritis in >4,000 samples from North America and Sweden: association of susceptibility with PTPN22, CTLA4, and PADI4. *Am J Hum Genet*. 2005 Dec;77(6):1044-60. Epub 2005 Nov 1.
6. Jiang P, Li H, Li X. Diabetes mellitus risk factors in rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Rheumatol*. 2015 Jan-Feb;33(1):115-21. Epub 2014 Dec 22.
7. Кондратьева ЛВ, Попкова ТВ, Насонов ЕЛ. Оценка риска развития сахарного диабета 2-го типа у больных ревматоидным артритом с помощью шкалы FINDRISK. Научно-практическая ревматология. 2017;55(5):504-8. [Kondrat'eva LV, Popkova TV, Nasonov EL. Type 2 diabetes mellitus risk assessment using FINDRISK in patients with rheumatoid arthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(5):504-8. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2017-504-508
8. Кондратьева ЛВ, Попкова ТВ, Насонов ЕЛ. Инсулинорезистентность при ревматоидном артрите: взаимосвязь с нарушениями липидного обмена и метаболическим синдромом. Научно-практическая ревматология. 2019;57(3):280-3. [Kondrat'eva LV, Popkova TV, Nasonov EL. Insulin resistance in rheumatoid arthritis: relationship to lipid metabolism disorders and metabolic syndrome. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2019;57(3):280-3. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2019-280-283
9. Solomon DH, Love TJ, Canning C, Schneeweiss S. Risk of diabetes among patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis and psoriasis. *Ann Rheum Dis*. 2010 Dec;69(12):2114-7. doi: 10.1136/ard.2009.125476. Epub 2010 Jun 28.
10. Gulliford MC, Charlton J, Latinovic R. Risk of diabetes associated with prescribed glucocorticoids in a large population. *Diabetes Care*. 2006 Dec;29(12):2728-9. 125476. Epub 2010 Jun 28.
11. Simard JF, Mittleman MA. Prevalent rheumatoid arthritis and diabetes among NHANES III participants aged 60 and older. *J Rheumatol*. 2007 Mar;34(3):469-73. Epub 2007 Dec 15.
12. Fardet L, Peterson I, Nazareth I. Prevalence of long-term oral glucocorticoid prescriptions in the UK over the past 20 years. *Rheumatology (Oxford)*. 2011 Nov;50(11):1982-90. doi: 10.1093/rheumatology/ker017. Epub 2011 Mar 10.
13. Балабанова РМ, Дубинина ТВ, Демина АВ и др. Заболеваемость болезнями костно-мышечной системы в Российской Федерации за 2015–2016 гг. Научно-практическая ревматология. 2018;56(1):15-21. [Balabanova RM, Dubinina TV, Demina AV, et al. The incidence of musculoskeletal diseases in the Russian Federation over 2015–2016. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(1):15-21. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2018-15-21
14. Дедов ИИ, Шестакова МВ, Галстян ГР. Распространенность сахарного диабета 2 типа у взрослого населения России (исследование NATION). Сахарный диабет. 2016;19(2):104-12. [Dedov II, Shestakova MV, Galstyan GR. Prevalence of type 2 diabetes in the adult population of Russia (NATION study). *Sakharnyi diabet*. 2016;19(2):104-12. (In Russ.)].
15. Movahedi M, Beauchamp ME, Abrahamowicz M, et al. Risk of incident diabetes mellitus associated with the dosage and duration of oral glucocorticoid therapy in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2016 May;68(5):1089-98. doi: 10.1002/art.39537

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

26.03.2020/20.04.2020/25.04.2020

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

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

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

Корякова Н.В. <https://orcid.org/00000-0002-8931-2435>

Польская И.И. <https://orcid.org/0000-0002-4122-5551>

Марусенко И.М. <https://orcid.org/0000-0001-5407-2622>

Кулагина Т.И. <https://orcid.org/0000-0001-6487-0919>

Типы ремоделирования левого желудочка у больных ревматоидным артритом

Кривотулова И.А., Корочина К.В., Чернышева Т.В., Кузнецов Г.Э., Тенчурина Л.Р.

ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» Минздрава России, Оренбург
Россия, 460000, Оренбург, ул. Советская, 6

Изучение факторов, приводящих к патологическому изменению структуры сердца у пациентов с ревматоидным артритом (РА), может способствовать улучшению ранней диагностики и предупреждению преждевременной летальности от сердечно-сосудистых осложнений.

Цель исследования — изучение типов ремоделирования левого желудочка (ЛЖ) у пациентов с РА с учетом традиционных факторов сердечно-сосудистого риска, а также оценка клинических и иммунологических особенностей РА и влияния медикаментозной терапии.

Пациенты и методы. В исследование включено 74 пациента с РА, у которых оценивали данные эхокардиографии с определением типа ремоделирования ЛЖ, традиционные факторы сердечно-сосудистого риска, клинические и иммунологические особенности заболевания, а также проводимую медикаментозную терапию.

Результаты и обсуждение. Эксцентрическая гипертрофия ЛЖ (ЭГЛЖ; $n=33$; 44,59%) и концентрическая гипертрофия ЛЖ (КГЛЖ; $n=34$; 45,95%) встречались практически с одинаковой частотой среди патологических типов ремоделирования миокарда ЛЖ у пациентов с РА. При ЭГЛЖ отмечались более высокие значения индекса активности заболевания DAS28 ($p<0,0001$), чем при КГЛЖ. Выявлены также положительные корреляции ЭГЛЖ с СОЭ и уровнем СРБ ($r=0,51$, $p<0,0001$; $r=0,48$, $p=0,0001$ соответственно). При КГЛЖ были установлены более высокие значения систолического артериального давления ($p=0,0002$), индекса массы тела ($p=0,01$), возраста пациента ($p=0,0001$) и встречаемости дислипидемии ($p=0,008$), чем при ЭГЛЖ. Диастолическая дисфункция (ДД) ЛЖ у больных РА с КГЛЖ выявлялась гораздо чаще, чем у пациентов с ЭГЛЖ ($p=0,01$). Показатели ДД (пик А, Е/А) коррелировали со степенью ($r=0,5$, $p<0,0001$; $r=-0,5$, $p<0,0001$) и стадией артериальной гипертензии ($r=0,54$, $p<0,0001$; $r=-0,48$, $p=0,0001$ соответственно), а также с пиком А и традиционными факторами риска, такими как возраст пациента ($r=0,52$, $p<0,0001$) и уровень холестерина липопротеинов высокой плотности ($r=-0,48$, $p=0,0001$).

Заключение. Большинство пациентов с РА имели признаки гипертрофии ЛЖ, при этом ЭГЛЖ была тесно связана с активностью заболевания, а КГЛЖ — с традиционными факторами риска.

Ключевые слова: ревматоидный артрит; ремоделирование левого желудочка; факторы сердечно-сосудистого риска.

Контакты: Ирина Алексеевна Кривотулова; irinka-1992@mail.ru

Для ссылки: Кривотулова ИА, Корочина КВ, Чернышева ТВ и др. Типы ремоделирования левого желудочка у больных ревматоидным артритом. Современная ревматология. 2020;14(2):62–68. DOI: 10.14412/1996-7012-2020-2-62-68

The types of left ventricular remodeling in patients with rheumatoid arthritis

Krivotulova I.A., Korochina K.V., Chernysheva T.V., Kuznetsov G.E., Tenchurina L.R.

Orenburg State Medical University, Ministry of Health of Russia, Orenburg
6, Sovetskaya St., Orenburg 460000, Russia

Studying the factors leading to a pathological change in the cardiac structure in patients with rheumatoid arthritis (RA) can contribute to improvement in early diagnosis and to prevention of premature mortality from cardiovascular events.

Objective. To study the types of left ventricular (LV) remodeling in patients with RA, by taking into account traditional cardiovascular risk factors, and to assess the clinical and immunological features of RA and the impact of drug therapy.

Patients and methods. The investigation enrolled 74 RA patients who underwent assessment of echocardiography findings, by determining the type of LV remodeling, traditional cardiovascular risk factors, clinical and immunological features of the disease, as well as the current drug therapy.

Results and discussion. Eccentric LV hypertrophy (ELVH) ($n=33$ (44.59%)) and concentric LV hypertrophy (CLVH) ($n=34$ (45.95%)) occurred at almost the same frequency among the pathological types of LV remodeling in patients with RA. Higher DAS28 values ($p<0.0001$) were noted in ELVH than in CLVH. There were also positive correlations of ELVH with ESR and CRP level ($r=0.51$, $p<0.0001$; $r=0.48$, $p=0.0001$, respectively). The higher values of systolic blood pressure ($p=0.0002$), body mass index ($p=0.01$), patient age ($p=0.0001$), and the incidence of dyslipidemia ($p=0.008$) were established in CLVH than in ELVH. LV diastolic dysfunction (DD) was detected much more frequently in RA patients with CLVH than in those with ELVH ($p=0.01$). The DD parameters (peak A, E/A) correlated with the degree ($r=0.5$, $p<0.0001$; $r=-0.5$, $p<0.0001$) and stage of hypertension ($r=0.54$, $p<0.0001$; $r=-0.48$, $p=0.0001$, respectively), as well as with peak A and traditional risk factors, such as patient age ($r=0.52$, $p<0.0001$), and high-density lipoprotein cholesterol levels ($r=-0.48$, $p=0.0001$).

Conclusion. Most patients with RA had signs of LV hypertrophy; moreover, ELVH was closely linked with disease activity, whereas CLVH was related to the traditional risk factors.

Keywords: *rheumatoid arthritis; left ventricular remodeling; cardiovascular risk factors.*

Contact: *Irina Alekseyeva Krivotulova; irinka-1992@mail.ru*

For reference: *Krivotulova IA, Korochina KV, Chernysheva TV, et al. The types of left ventricular remodeling in patients with rheumatoid arthritis. Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal. 2020;14(2):62–68. DOI: 10/14412/1996-7012-2020-2-62-68*

Ревматоидный артрит (РА) — одно из наиболее часто встречающихся тяжелых иммуновоспалительных заболеваний человека, которое характеризуется хроническим эрозивным артритом и системным поражением внутренних органов и приводит к ранней инвалидизации и сокращению продолжительности жизни, что обуславливает его высокую социальную значимость [1, 2].

Зачастую системные осложнения РА выступают на первый план, определяя прогноз и исходы заболевания [3]. Согласно результатам большинства исследований, основанных на данных национальных регистров разных стран, основной причиной смерти у пациентов с РА являются нежелательные сердечно-сосудистые события (инфаркт миокарда, хроническая сердечная недостаточность, инсульт), с которыми связано более половины случаев преждевременной летальности при РА [2].

Структурно-морфологическим субстратом поражения сердца является «ремоделирование миокарда» [4]. Данный термин объединяет в себе процессы гипертрофии и дилатации левых отделов сердца (ЛОС), приводящие к изменению их геометрии [5]. Метаанализ крупных эпидемиологических исследований (всего 48 тыс. пациентов) выявил, что гипертрофия левого желудочка (ЛЖ) сопровождается ростом сердечно-сосудистой летальности в 2,3 раза [6]. При этом патогенетические механизмы, лежащие в основе повреждения сердечно-сосудистой системы при РА, до конца не изучены. Необходимо отметить, что, помимо традиционных факторов сердечно-сосудистого риска, на развитие изменений системы кровообращения влияют и факторы, ассоциированные непосредственно с РА и терапией базисными противовоспалительными препаратами (БПВП), глюкокортикоидами (ГК) и нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП), обладающими сердечно-сосудистой токсичностью [4, 6–7].

За последние годы накопилось много данных, свидетельствующих о роли системного воспаления в процессе ремоделирования миокарда ЛЖ. Полагают, что высокая продукция провоспалительных цитокинов приводит к апоптозу кардиомиоцитов и таким образом играет важную роль в развитии ремоделирования сердца [7–8].

Изучение факторов, вызывающих патологическое изменение структуры сердца у пациентов с РА, может способствовать улучшению ранней диагностики и предупреждению преждевременной летальности от сердечно-сосудистых осложнений.

Цель исследования — определение типов ремоделирования ЛЖ у пациентов с РА с учетом традиционных факторов сердечно-сосудистого риска, а также оценка клинических и иммунологических особенностей РА и влияния медикаментозной терапии.

Пациенты и методы. Изучены истории болезни 74 больных РА, соответствующих классификационным критериям ACR (American College of Rheumatology) / EULAR (European League Against Rheumatism) 2010 г., в возрасте от 35 до 78 лет (средний возраст $57,47 \pm 9,59$ года), находившихся на обследовании и лечении в ревматологическом отделении ГБУЗ

«Оренбургская областная клиническая больница» с 9.01 по 27.12.2018 г. Среди них было 59 (79,73%) женщин и 15 (20,27%) мужчин; 46 (62,16%) женщин находились в постменопаузальном периоде. Средняя продолжительность заболевания составила $9,8 \pm 7,5$ года. У 60 (81,08%) больных имелась серопозитивность по ревматоидному фактору (РФ).

В исследование не включали пациентов, имевших заболевания, способные повлиять на ремоделирование сердца (ишемическая болезнь сердца, постоянные формы нарушения ритма, пороки сердца).

У всех пациентов определяли число болезненных суставов (ЧБС), число припухших суставов (ЧПС), интенсивность боли по 100-миллиметровой визуальной аналоговой шкале (ВАШ). ЧБС составляло в среднем $15,86 \pm 7,44$, ЧПС — $10,69 \pm 6,27$, уровень боли — $59,93 \pm 10,74$ мм. Активность РА оценивали по DAS28, который достигал в среднем $5,87 \pm 1,12$; средняя и высокая активность заболевания была у 20 (27%) и 54 (72,97%) больных соответственно. У 2 (2,7%) пациентов установлена I, у 12 (16,22%) — II, у 50 (67,57%) — III и у 10 (13,51%) — IV рентгенологическая стадия РА. У 24 (32,43%) больных имелся II, у 48 (66,86%) — III и у 2 (2,7%) — IV функциональный класс (ФК).

У 59 (79,73%) больных отмечалась генерализованная амиотрофия, у 42 (56,75%) — системный остеопороз, у 40 (54,05%) — полиневропатия, у 35 (47,30%) — кардиомиопатия, у 38 (51,35%) — анемия, у 35 (47,29%) — ревматоидные узелки.

Артериальной гипертензией (АГ) страдали 48 (64,86%) пациентов. Среднее значение систолического артериального давления (САД) составило $172,01 \pm 21,23$ мм рт. ст., диастолического артериального давления (ДАД) — $99,1 \pm 9,3$ мм рт. ст. У 3 (6,25%) больных была АГ I-й, у 15 (31,25%) — 2-й и у 30 (62,5%) — 3-й степени. Определение стадии АГ проводили в зависимости от поражения органов-мишеней [9]. У 18 (37,5%) пациентов была АГ II и у 30 (62,5%) — III стадии.

Традиционные факторы сердечно-сосудистого риска рассматривали согласно рекомендациям Российского кардиологического общества 2017 г. [10]. Оценку 10-летнего суммарного риска летального исхода от сердечно-сосудистых осложнений (ССО) проводили с использованием шкалы оценки системного коронарного риска — SCORE (Systematic COronary Risk Evaluation) у каждого пациента, в соответствии с рекомендациями EULAR и Европейского кардиологического общества полученный результат умножали на 1,5 (mSCORE) [11]. Высокий риск (ВР) был выявлен у 31 (41,89%) пациента и очень высокий риск (ОВР) — у 36 (48,65%).

Гипотензивную терапию регулярно получали 27 (56,25%) пациентов: 7 — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), 2 (4,16%) — сартаны, 1 (2,08%) — блокаторы кальциевых каналов (БКК), 10 (20,83%) — иАПФ + диуретики, 2 (4,16%) — сартаны + диуретики, 5 (10,42%) — иАПФ + БКК + диуретики. Целевой уровень артериального давления был достигнут у 19 (39,58%) больных.

Наличие избыточной массы тела оценивали, согласно классификации, по индексу массы тела (ИМТ), который рассчитывали по формуле: $\text{ИМТ} = \text{масса тела (кг)} / \text{рост (м}^2\text{)}$ [11]. Нормальная масса тела была у 17 (22,97%) пациентов, избыточная — у 28 (37,83%), ожирение 1-й степени — у 22 (29,73%), 2-й степени — у 3 (4%), 3-й степени — у 4 (5,4%).

У всех больных определяли СОЭ, уровень холестерина (ХС), триглицеридов (ТГ), ХС липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛПВП), ХС липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП), глюкозы, креатинина, РФ, СРБ в сыворотке крови. Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) вычисляли по формуле CKD-EPI, указанной в рекомендациях KDIGO [12].

Изучение структурных параметров сердца проводили ультразвуковым методом на аппарате Acuson Sequoia 512. Оценивали следующие структурно-геометрические показатели: конечный диастолический размер ЛЖ (КДР ЛЖ, см); толщину межжелудочковой перегородки (ТМЖП, см); толщину задней стенки ЛЖ (ТЗСЛЖ, см). С учетом этих показателей были рассчитаны относительная толщина стенок ЛЖ (ОТСЛЖ, ед.) [13] и масса миокарда ЛЖ (ММЛЖ, г) по методике R.V. Devereux и соавт. [14] с последующей ее индексацией к площади поверхности для определения индекса ММЛЖ (ИММЛЖ, г/м²).

На основе показателей ОТСЛЖ и ИММЛЖ были выделены следующие типы геометрии ЛЖ в соответствии с принципами A. Ganaoui и соавт. [15]:

- концентрическое ремоделирование ЛЖ — КРЛЖ (ОТСЛЖ $\geq 0,42$ ед., ИММЛЖ < 115 г/м² у мужчин и < 95 г/м² у женщин);

- концентрическая гипертрофия ЛЖ — КГЛЖ (ОТСЛЖ $\geq 0,42$ ед., ИММЛЖ ≥ 115 г/м² у мужчин и ≥ 95 г/м² у женщин);

- эксцентрическая гипертрофия ЛЖ — ЭГЛЖ (ОТСЛЖ $< 0,42$ ед., ИММЛЖ ≥ 115 г/м² у мужчин и ≥ 95 г/м² у женщин);

- нормальная геометрия ЛЖ (ОТСЛЖ $< 0,42$ ед., ИММЛЖ < 115 г/м² у мужчин и < 95 г/м² у женщин).

Для оценки диастолической функции (ДФ) ЛЖ, согласно рекомендациям ASE (American Society of Echocardiography) / EACVI (European Association of Cardiovascular Imaging) 2016 г. [16], нами были рассмотрены параметры скорости трансмитрального кровотока в режиме импульсного доплера: максимальная скорость раннего диастолического наполнения ЛЖ (Е, м/с); максимальная скорость позднего диастолического наполнения (А, м/с); отношение Е/А, время изоволюмического расслабления (IVRT, мс), время замедления кровотока раннего диастолического наполнения ЛЖ (DT, мс); а также показатели скорости движения фиброзного кольца митрального клапана с ис-

пользованием тканевой доплерографии: среднее значение скорости движения латеральной части фиброзного кольца митрального клапана в раннюю диастолу (Е', м/с), отношение Е/Е'. Согласно данным трансмитрального потока, выделяют три типа диастолической дисфункции (ДД) ЛЖ: I тип, или «тип нарушенной релаксации», при Е/А < 1 ; II тип, или «тип псевдонормализации», при Е/А = 1–2 и III тип, или «рестриктивный тип», при Е/А > 2 [16]. Нами было выявлено нарушение ДФ ЛЖ у 33 (45,59%) пациентов, у которых наблюдался только I тип ДД.

Глобальная сократимость ЛЖ оценивалась по величине фракции выброса (ФВ) ЛЖ, которая в норме составляет $\geq 50\%$, согласно рекомендациям Европейского кардиологического общества по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности 2016 г. [17].

Анализ медицинской документации показал, что на момент исследования 15 (20,27%) пациентов получали метотрексат (МТ) регулярно в дозе от 7,5 до 25 мг/нед в комбинации с фолиевой кислотой; 19 (25,68%) — ГК перорально, периодически курсами или постоянно в дозе от 2,5 до 7,5 мг/сут (в пересчете на преднизолон), 40 (54,05%) — комбинацию МТ + ГК; 35 (47,29%) пациентов на фоне лечения БПВП регулярно (часто годами) использовали НПВП.

Поскольку больных с КРЛЖ (n=1) и нормальной геометрией сердца (n=6) было мало, мы не включали их в статистический анализ.

Таблица 1. Структурные показатели состояния ЛОС у пациентов с РА (М $\pm\sigma$) в зависимости от типа ремоделирования ЛЖ

Table 1. The left cardiac structure in patients with RA according to the type of LV remodeling (M $\pm\sigma$)

Показатель	КГЛЖ (n=34)	ЭГЛЖ (n=33)	p
КДР ЛЖ, см	5,23 $\pm$ 0,48	5,66 $\pm$ 0,53	0,0009
ТМЖП, см	1,46 $\pm$ 0,28	1,19 $\pm$ 0,15	<0,0001
ТЗСЛЖ, см	1,19 $\pm$ 0,11	0,99 $\pm$ 0,09	<0,0001
ОТСЛЖ, ед.	0,5 $\pm$ 0,05	0,38 $\pm$ 0,03	<0,0001
ИММЛЖ, г/м ²	150,89 $\pm$ 26,7	137,57 $\pm$ 33,96	>0,05
ТМЖП/ТЗСЛЖ	1,3 $\pm$ 0,14	1,2 $\pm$ 0,14	0,0048

Таблица 2. Традиционные факторы кардиоваскулярного риска у пациентов с РА в зависимости от типа геометрии миокарда ЛЖ

Table 2. Traditional cardiovascular risk factors in patients with RA according to the type of LV myocardial geometry

Показатель	КГЛЖ (n=34)	ЭГЛЖ (n=33)	p
Возраст, годы, М $\pm\sigma$	62,53 $\pm$ 6,59	54,81 $\pm$ 7,92	0,0001
Мужчины, n (%)	5 (14,7)	9 (27,3)	>0,05
САД, мм рт. ст., М $\pm\sigma$	181,18 $\pm$ 18,21	162,57 $\pm$ 20,11	0,0002
ДАД, мм рт. ст., М $\pm\sigma$	100,88 $\pm$ 9,3	97,27 $\pm$ 9,1	>0,05
ИМТ, кг/м ² , М $\pm\sigma$	29,49 $\pm$ 7,14	25,88 $\pm$ 3,07	0,01
Дислипидемия, n (%)	27 (79,4)	16 (48,5)	0,008
Менопауза, n (%)	27 (79,41)	18 (54,55)	0,03
СКФ, мл/мин/1,73м ² , М $\pm\sigma$	84,97 $\pm$ 16,32	85,03 $\pm$ 15,59	>0,05

Таблица 3. Частота выявления различных типов ремоделирования ЛЖ у пациентов с РА в зависимости от степени и стадии АГ, n (%)**Table 3.** The detection rate of different types of LV remodeling in patients with RA according to the degree and stage of hypertension, n (%)

Показатель	КГЛЖ (n=34)	ЭГЛЖ (n=33)	p
Степень АГ:			
I	1 (2,9)	4 (12,12)	>0,05
II	9 (26,47)	15 (45,45)	>0,05
III	24 (70,59)	10 (30,3)	0,001
Стадия АГ:			
1-я	0	4 (12,12)	0,04
2-я	7 (20,59)	22 (66,67)	0,0001
3-я	27 (79,41)	7 (21,21)	<0,0001
Градация ССР:			
ВР	9 (26,47)	22 (66,67)	0,001
ОВР	26 (73,53)	11 (33,33)	0,001

Таблица 4. Факторы риска, ассоциированные с РА, в зависимости от типа геометрии миокарда**Table 4.** RA-associated risk factors according to the type of myocardial geometry

Показатель	КГЛЖ (n=34)	ЭГЛЖ (n=33)	p
Утренняя скованность, мин, М±σ	80,15±46,22	191,82±110,47	<0,0001
Длительность РА, годы, М±σ	10,04±7	8,62±6,21	>0,05
Возраст дебюта РА, годы, М±σ	52,55±8,68	46,18±9,24	0,005
Серопозитивность по РФ, n (%)	24 (70,59)	29 (87,88)	>0,05
ЧПС, М±σ	9,76±6,29	14,27±4,41	0,001
ЧБС, М±σ	14,74±7,37	18,84±5,71	0,01
Боль по ВАШ, мм, М±σ	52,5±10,95	61,66±10,2	0,0004
СОЭ, мм/ч, М±σ	24,94±16,27	28,44±9,64	>0,05
DAS28, М±σ	3,76±0,62	6,14±1,03	<0,0001
Активность РА по DAS28, n (%):			
средняя	12 (35,29)	3 (9,09)	0,01
высокая	22 (64,71)	30 (90,91)	0,01
ФК, n (%):			
II	18 (52,94)	3 (9,09)	0,0001
III	16 (47,06)	26 (78,78)	0,0072
IV	0	2 (6,06)	>0,05
Терапия РА, n (%):			
МТ	11 (32,35)	3 (9,09)	0,02
ГК	5 (14,7)	13 (39,39)	0,02
МТ + ГК	18 (52,94)	17 (51,52)	>0,05
НПВП	14 (41,18)	20 (60,6)	>0,05

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью программы Statistica 12.0 (StatSoft Inc., США). Показатели представлены как М±σ, где М — среднее значение признака, σ — стандартное отклонение. Качественные показатели приведены как абсолютное количество и процент от общего числа. Для оценки достоверности различий между значениями использовали U-критерий Манна–Уитни. Для выявления взаимосвязи между переменными вычисляли коэффициент корреляции Спирмена. Различия и связи считали значимыми при p≤0,05.

Результаты. У пациентов с РА практически с одинаковой частотой встречались ЭГЛЖ (n=33; 44,59%) и КГЛЖ (n=34; 45,95%). Особенности показателей при различных типах ремоделирования ЛЖ представлены в табл. 1.

Сравнительный анализ традиционных факторов кардиоваскулярного риска у пациентов с РА в зависимости от типа геометрии миокарда (табл. 2) продемонстрировал, что более высокие показатели САД (p=0,0002), ИМТ (p=0,01), среднего возраста (p=0,0001) и частоты дислипидемии (p=0,008) были отмечены у больных РА с КГЛЖ.

Кроме того, у пациентов с КГЛЖ были более высокие степень и стадия АГ, а также степень градации сердечно-сосудистого риска (ССР; табл. 3).

У больных с ЭГЛЖ отмечались ранний дебют заболевания (p=0,005), большее ЧПС (p=0,001), ЧБС (p=0,01) и соответственно более высокие значения DAS28 (p<0,0001), а также значительно чаще встречалась высокая активность РА (p=0,01), чем у пациентов с КГЛЖ. Также у пациентов с ЭГЛЖ наблюдались большая интенсивность боли по ВАШ (p=0,0004) и более выраженная функциональная недостаточность (чаще имелся III ФК; p=0,0072). Кроме того, ЭГЛЖ являлась ведущим типом ремоделирования у пациентов, регулярно получавших ГК (p=0,02; табл. 4).

Корреляционный анализ (табл. 5) подтвердил все представленные выше данные. Дополнительно были выявлены положительные корреляции ЭГЛЖ с маркерами воспаления (СОЭ и СРБ: r=0,51, p<0,0001 и r=0,48, p=0,0001 соответственно). У пациентов с ЭГЛЖ отмечалась также более длительная утренняя скованность (r=0,27, p=0,03), чем у пациентов с КГЛЖ.

Были выявлены дополнительные корреляции ЭГЛЖ с приемом ГК и НПВП (r=0,33, p=0,01; r=0,29, p=0,02 соответственно). Кроме того, нами была установлена положительная

связь между длительностью лечения МТ и КГЛЖ (r=0,37, p=0,004).

При оценке ДФ ЛЖ у больных РА с различными типами ремоделирования ЛЖ отмечено, что ДД ЛЖ при КГЛЖ встречалась гораздо чаще (n=22; 64,7%), чем при ЭГЛЖ (n=11; 33,3%; p=0,01). При этом у пациентов с КГЛЖ отмечались более выраженные изменения показателей ДФ ЛЖ, связанные с нарушением фазы активной релаксации: снижение E (p=0,03), E' (p=0,001) — и увеличением жесткости миокарда ЛЖ — нарастание пика A (p=0,04; табл. 6).

При проведении корреляционного анализа у пациентов с КГЛЖ было установлено влияние ИМЛЖ на пик скорости А ($r=0,44$, $p=0,0005$). Также при данном типе ремоделирования миокарда была отмечена связь между пиком А и традиционными факторами риска, такими как возраст ($r=0,52$, $p<0,0001$) и уровень ХС-ЛПВП ($r=-0,48$, $p=0,0001$). Кроме того, при КГЛЖ были выявлены корреляции показателей ДД ЛЖ (А и Е/А) с более высокой степенью ($r=0,5$, $p<0,0001$; $r=-0,5$, $p<0,0001$) и стадией АГ ($r=0,54$, $p<0,0001$; $r=-0,48$, $p=0,0001$ соответственно).

Нарушения систолической функции сердца нами не отмечено при обоих типах ремоделирования. Кроме того, мы не обнаружили влияния гипотензивных препаратов на тип ремоделирования миокарда, а также связи между таким лечением и показателями ДФ ЛЖ.

Обсуждение. Данные многочисленных исследований свидетельствуют о том, что гипертрофия ЛЖ и ДД ЛЖ являются более информативными предикторами неблагоприятного прогноза ССО у пациентов с РА, чем традиционные факторы риска [3, 6–8, 18, 19]. Гипертрофия миокарда ЛЖ наблюдалась у большинства наших больных РА (90,54%). Полученные данные согласуются с результатами ряда исследований [20, 21], установивших, что увеличение ММЛЖ у пациентов с РА регистрируется независимо от наличия традиционных факторов кардиоваскулярного риска и сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний.

В настоящем исследовании практически с одинаковой частотой встречались оба типа ремоделирования ЛЖ — ЭГЛЖ и КГЛЖ, что согласуется с данными А.В. Петрова и соавт. [2].

Другие авторы изучали структурное состояние ЛОС у больных РА с сопутствующей АГ и наблюдали преобладание КГЛЖ над остальными видами ремоделирования сердца [3, 6]. Эти результаты соответствуют нашим данным, так как при проведении корреляционного анализа нами были отмечены более высокие степень и стадия АГ при КГЛЖ, что подтверждает влияние традиционных факторов кардиоваскулярного риска на формирование данного типа ремоделирования сердца у больных РА.

Преобладание ЭГЛЖ у пациентов с РА в исследовании R.L. Rudominer и соавт. [21] было связано с более молодым возрастом пациентов ($46,7 \pm 12,7$ года) и соответственно с более низкой распространенностью традиционных факторов риска по сравнению с нашим исследованием.

Результаты настоящей работы согласуются с данными других авторов [4, 20, 21], обнаруживших связь между факторами

Таблица 5. Детерминанты структурного состояния миокарда у пациентов с РА, г
Table 5. Myocardial structural determinants in patients with RA, g

Показатель	КГЛЖ (n=34)	ЭГЛЖ (n=33)	p
Традиционные факторы кардиоваскулярного риска			
Возраст	0,48	-0,54	0,0001
Мужской пол	—	—	>0,05
САД	0,43	-0,43	0,0006
ДАД	0,35	-0,35	0,006
Степень АГ	0,49	-0,49	0,0001
ИМТ	0,31	-0,31	0,01
Дислипидемия	0,4	-0,4	0,002
Менопауза	0,29	-0,29	0,02
СКФ	—	—	>0,05
Факторы риска, ассоциированные с РА			
Утренняя скованность	-0,27	0,27	0,03
Длительность РА	—	—	>0,05
Возраст дебюта РА	0,36	-0,36	0,005
Серопозитивность по РФ	—	—	>0,05
ЧПС	-0,46	0,46	0,0002
ЧБС	-0,31	0,31	0,01
Боль	-0,41	0,41	0,001
СОЭ	-0,51	0,51	<0,0001
СРБ	-0,48	0,48	0,0001
DAS28	-0,42	0,42	0,001
ФК	-0,47	0,47	0,0002
Длительность лечения МТ	0,37	-0,37	0,004
Длительность лечения ГК	-0,33	0,33	0,01
Доза ГК на данный момент	-0,35	0,35	0,006
Прием НПВП	-0,29	0,29	0,02

кардиоваскулярного риска, ассоциированными с РА, и ЭГЛЖ [4, 20–22], что может свидетельствовать о значительной роли неспецифического воспаления в ремоделировании миокарда.

При оценке структурно-функциональных изменений миокарда у пациентов с РА следует учитывать постоянный прием препаратов, негативно влияющих на состояние внутрисердечной гемодинамики и непосредственно на миокард. Д.Е. Завалина и соавт. [7] отметили, что ведущим типом ремоделирования миокарда ЛЖ у больных РА, получавших ГК и НПВП, была ЭГЛЖ, что подтвердили и результаты нашего исследования. Поскольку нами не выявлено статистически значимых корреляций между длительностью приема ГК и НПВП пациентами с РА и показателями артериального давления, наиболее вероятной причиной развития экс-

Таблица 6. Показатели ДФ ЛЖ у пациентов с РА ($M \pm \sigma$) в зависимости от типа ремоделирования ЛЖ**Table 6.** LV diastolic function in patients with RA according to the type of LV remodeling ($M \pm \sigma$)

Показатель	КГЛЖ (n=34)	ЭГЛЖ (n=33)	p
E, м/с	0,67±0,07	0,71±0,08	0,03
A, м/с	0,73±0,12	0,67±0,12	0,04
E/A, ед.	0,96±0,29	1,1±0,27	0,04
IVRT, мс	104,03±22,2	93,7±23,12	>0,05
DT, мс	219,33±28,6	206,77±29,99	>0,05
E', м/с	0,12±0,04	0,09±0,03	0,001
E/E', ед.	7±3,01	6,15±3,15	>0,05

центрического типа ремоделирования миокарда у данной категории больных является более высокая степень активности заболевания. Кроме того, нами установлено, что при лечении МТ чаще развивается КГЛЖ. Данные изменения в структуре сердца можно объяснить возникновением гипергомоцистеинемии на фоне приема МТ, приводящей к повышению общего периферического сопротивления сосудов и способствующей формированию данного типа ремоделирования сердца [7].

Наше исследование показало, что АГ у больных РА в большей степени влияет на развитие КГЛЖ, чем ЭГЛЖ, и у пациентов с данным типом ремоделирования приводит к развитию ДД ЛЖ, которая, по мнению ряда авторов, является наиболее ранним маркером функциональной несостоятельности миокарда [3, 18, 23]. Нами также выявлено, что у пациентов с РА на фоне сохраненной ФВ ЛЖ отмечалось нарушение его ДФ, что согласуется с приведенными выше данными. Кроме того, отмеченная нами положительная корреляция между ИММЛЖ и пиком А у больных РА с КГЛЖ подтвердила, что гипертрофия ЛЖ является независимым фактором риска ССО [3].

При изучении ДФ ЛЖ у больных РА наблюдались изменения ряда параметров, свидетельствующие о нарушении фазы активной релаксации (снижение E, E') и увеличении жесткости миокарда ЛЖ (нарастание пика А), что приводило к уменьшению показателя E/A < 1 и указывало на формирование I типа ДД ЛЖ. Полученные данные согласуются с результатами работ большинства авторов, обнаруживших у

больных РА нарушение ДФ ЛЖ по типу замедленной релаксации [3, 18, 23].

В ряде исследований [3, 18, 19], в которых оценивались нарушения ДФ ЛЖ у пациентов с РА, установлено влияние традиционных факторов риска и сердечно-сосудистых заболеваний на формирование и прогрессирование ДД. И.Г. Кириллова и соавт. [18] отметили высокую встречаемость дислипидемии как результат снижения уровня ХС-ЛПВП у пациентов с РА и отметили статистически значимую корреляцию между данным показателем и параметрами эхокардиографии, указывающими на наличие ДД, что нашло подтверждение в результатах

нашего исследования. Е.Е. Мясоедова и соавт. [19] отметили, что больные РА с ДД ЛЖ значительно старше, чем пациенты без ДД ЛЖ. Нами также была установлена статистически значимая связь между возрастом пациентов и пиком А.

Данные литературы о влиянии самого РА на формирование ДД ЛЖ противоречивы. Однако результаты нашего исследования согласуются с данными Р.П. Чинцова [24], который отметил, что развитие ДД ЛЖ у больных РА не зависит от длительности заболевания, степени активности, рентгенологической стадии, функционального статуса, серопозитивности по РФ и антителам к циклическому цитрулинированному пептиду, а также конкретных внесуставных проявлений.

Полученные нами результаты показали, что у большинства пациентов с РА наблюдаются признаки гипертрофии ЛЖ, при этом ЭГЛЖ была тесно связана с активностью болезни, а КГЛЖ — с традиционными факторами кардиоваскулярного риска. Кроме того, при КГЛЖ нарушение ДФ отмечалось гораздо чаще, чем при ЭГЛЖ, что, вероятно, можно объяснить своевременной и адекватной противовоспалительной терапией при нарастании активности РА.

Заключение. Таким образом, большинство пациентов с РА имели признаки гипертрофии ЛЖ, при этом ЭГЛЖ определялась активностью заболевания, а КГЛЖ — традиционными факторами риска. У пациентов, принимающих ГК и НПВП, чаще диагностировалась ЭГЛЖ, а при терапии МТ — КГЛЖ. ДД ЛЖ чаще встречалась при КГЛЖ и зависела от степени и стадии АГ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Насонов ЕЛ, редактор. Ревматология: клинические рекомендации. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2017. 464 с. [Nasonov EL, editor. *Revmatologiya: klinicheskie rekomendatsii* [Rheumatology. Clinical guidelines]. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. 464 p.]
2. Петров АВ, Алексеева АА, Кошукова ГН и др. Особенности гуморального иммунного ответа у больных ревматоидным артритом при различных типах ремоделирования миокарда. Крымский терапевтический журнал. 2010;(2):116-8. [Petrov AV, Alekseeva GA, Koshukova GN, Ponomareva EG, et al. Features of the humoral immune response in patients with rheumatoid arthritis with various types of myocardial remodel-

- eling. *Krymskii terapevticheskii zhurnal*. 2010;(2):116-8. (In Russ.).]
3. Халилова ДА, Назаров БД, Саидов ЕУ и др. Структурно-функциональное состояние левых отделов сердца у больных ревматоидным артритом: связь с клинико-иммунологическими особенностями заболевания и артериальной гипертензией. Научно-практическая ревматология. 2013;51(1):21-7. [Khalilova DA, Nazarov BD, Saidov YU, et al. Left heart structure and function in patients with rheumatoid arthritis: association with the clinical and immunological features of the disease and the presence of arterial hypertension. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2013;51(1):21-2. (In Russ.).]

- doi: 10.14412/1995-4484-2013-1196
4. Синеглазова АВ, Калев ОФ. Детерминанты ремоделирования миокарда у женщин с ревматоидным артритом. Медицинская наука и образование Урала. 2011;(1):39-42. [Sinoglazova AV, Kaley OV. Determinants of myocardial remodeling in women with rheumatoid arthritis. *Meditsinskaya nauka i obrazovanie Urala*. 2011;(1):39-42. (In Russ.).]
5. Аманалиева НО, Джишамбаев ЭД, Усупбаева ДА и др. Гемодинамическая характеристика различных типов структурной перестройки сердца у больных с метаболическим синдромом. Вестник КРСУ. 2014;14(12):87-91. [Amanaliyeva NO, Dzishambayev ED, Usupbayeva DA, et al. Hemodynamic character-

- istics of various types of structural restructuring of the heart in patients with metabolic syndrome. *Vestnik KRSU*. 2014;14(12):87-91. (In Russ.).
6. Касимова ТЮ, Аршин ЕВ, Туев АВ и др. Ремоделирование левого желудочка сердца у больных ревматоидным артритом в сочетании с артериальной гипертензией. *Российский кардиологический журнал*. 2008;69(1):17-21.
- [Kasimova TYu, Arshin EV, Tudev AV, et al. Left ventricular remodeling in patients with rheumatoid arthritis and arterial hypertension. *Rossiiskii kardiologicheskii zhurnal*. 2008;69(1):17-21. (In Russ.).]
7. Завалина ДЕ, Колотова ГБ, Гришина ИФ и др. Особенности структурно-функционального состояния левых отделов сердца у больных ревматоидным артритом при лечении глюкокортикоидами, нестероидными противовоспалительными препаратами и метотрексатом. *Российский кардиологический журнал*. 2006;62(6):41-6.
- [Savalina DE, Kolotova GB, Grishina IF, et al. Features of the structural and functional condition of the left departments of heart in patients with rheumatoid arthritis in the treatment of glucocorticoids, non-steroidal anti-inflammatory drugs and methotrexate. *Rossiiskii kardiologicheskii zhurnal*. 2006;62(6):41-6. (In Russ.).]
8. Мясоедова Е, Davis JM 3rd, Crowson CS, et al. Rheumatoid arthritis is associated with left ventricular concentric remodeling: results of a population-based cross-sectional study. *Arthritis Rheum*. 2013 Jul;65(7):1713-8. doi: 10.1002/art.37949
9. Чазова ИЕ, Жернакова ЮВ. Клинические рекомендации. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Системные гипертензии. 2019;16(1):6-31.
- [Chazova IE, Zhernakova YuV. Clinical guidelines. Diagnosis and treatment of arterial hypertension. *Sistemnye gipertenzii*. 2019;16(1):6-31. (In Russ.).]
10. Бойцов СА, Погосова НВ, Бубнова МГ и др. Кардиоваскулярная профилактика 2017. Российские национальные рекомендации. *Российский кардиологический журнал*. 2018;23(6):7-122.
- [Boitsov SA, Pogosova NV, Bubnova MG, et al. Cardiovascular prevention 2017. Russian national guidelines. *Rossiiskii kardiologicheskii zhurnal*. 2018;23(6):7-122. (In Russ.).]
11. Дедов ИИ, Мельниченко ГА, Шестакова МВ и др. Национальные клинические рекомендации по лечению морбидного ожирения у взрослых. Пересмотр 3-й (Лечение морбидного ожирения у взрослых). Ожирение и метаболизм. 2018;15(1):53-70.
- [Dedov II, Mel'nicenko GA, Shestakova MV, et al. Russian national clinical recommendations for morbid obesity treatment in adults. 3rd revision (Morbid obesity treatment in adults). *Ozhirenie i metabolizm*. 2018;15(1):53-70. (In Russ.).]
12. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl*. 2013;3:1-150.
13. Васюк ЮА. Рекомендации по количественной оценке структуры и функции камер сердца. *Российский кардиологический журнал*. 2012;68(3):1-28.
- [Vasyuk YuA. Guidelines for heart chambers structure and function quantitation. *Rossiiskii kardiologicheskii zhurnal*. 2012;68(3):1-28. (In Russ.).]
14. Devereux RB, Alonso DR, Lutas EM, et al. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings. *Am J Cardiol*. 1986 Feb 15;57(6):450-8.
15. Ganau A, Devereux RB, Roman MJ, et al. Patterns of Left Ventricular Hypertrophy and Geometric Remodeling in Essential Hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 1992 Jun;19(7):1550-8.
16. Слепухина ЕА, Бабаева АР, Давыдов СИ и др. Значение оценки диастолической дисфункции левого желудочка в объективизации диагностики сердечной недостаточности: обзор современных международных рекомендаций. *Медицинский алфавит*. 2017; (2):43-7.
- [Slepukhina EA, Babaeva AR, Davydov SI, et al. Value of assessing left ventricular diastolic dysfunction in objectivization of heart failure diagnosis: review of current international recommendations. *Meditsinskii alfavit*. 2017;(2):43-7. (In Russ.).]
17. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2016 Jul 14;37(27):2129-2200. doi: 10.1093/eurheartj/ehw128. Epub 2016 May 20.
18. Кириллова ИГ, Новикова ДС, Попкова ТВ и др. Диастолическая дисфункция левого и правого желудочков у больных ранним ревматоидным артритом до назначения базисной противовоспалительной терапии. *Терапевтический архив*. 2015;87(5):16-23.
- [Kirillova IG, Novikova DS, Popkova TV, et al. Left and right ventricular diastolic dysfunction in patients with early rheumatoid arthritis before prescribing disease-modifying antirheumatic therapy. *Terapevticheskii arkhiv*. 2015;87(5):16-23. (In Russ.).]
19. Мясоедова ЕЕ, Мясоедова СЕ, Обжерина СВ и др. Связь показателей реактивности плечевой артерии с диастолической дисфункцией левого желудочка у больных ревматоидным артритом. *Научно-практическая ревматология*. 2012;53(4):24-7.
- [Myasoeodova EE, Myasoeodova SE, Obzherina SV, et al. Relationship of brachial artery responsiveness parameters to left ventricular diastolic dysfunction in patients with rheumatoid arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2012;53(4):24-7. (In Russ.).] doi: 10.14412/1995-4484-2012-1107
20. Mann DL. Stress-activated cytokines and the heart: from adaptation to maladaptation. *Annu Rev Physiol*. 2003;65:81-101. Epub 2002 May 1. doi: 10.1146/annurev.physiol.65.092101.142249
21. Rudominer RL, Roman MJ, Devereux RB, et al. Independent Association of Rheumatoid Arthritis With Increased Left Ventricular Mass but Not With Reduced Ejection Fraction. *Arthritis Rheum*. 2009 Jan;60(1):22-9. doi: 10.1002/art.24148
22. Pascale V, Finelli R, Giannotti R, et al. Cardiac eccentric remodeling in patients with rheumatoid arthritis. *Sci Rep*. 2018 Apr 12;8(1):5867. doi: 10.1038/s41598-018-24323-0
23. Полякова СА, Раскина ТА. Структурно-функциональное состояние миокарда левого желудочка у женщин репродуктивного возраста, больных ревматоидным артритом. *Современная ревматология*. 2013;7(1):41-6.
- [Polyakova SA, Raskina TA. Left ventricular structure and function in reproductive-aged female patients with rheumatoid arthritis. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2013;7(1):41-6. (In Russ.).] doi: 10.14412/1996-7012-2013-2366
24. Чинцов РП. Нарушение диастолической функции левого желудочка у больных ревматоидным артритом. *Научно-практическая ревматология*. 2004;42(2):144.
- [Chintsov RP. Violation of diastolic function of the left ventricle in patients with rheumatoid arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2004;42(2):144. (In Russ.).]

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

2.12.2019/18.02.2020/25.02.2020

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

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

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

Кривотулова И.А. <https://orcid.org/0000-0002-1530-4205>

Корочина К.В. <https://orcid.org/0000-0003-2110-1428>

Чернышева Т.В. <https://orcid.org/0000-0001-9645-5816>

Кузнецов Г.Э. <https://orcid.org/0000-0001-6773-6184>

Тенчурина Л.Р. <https://orcid.org/0000-0002-5237-1044>

Очень ранний клинический ответ при лечении ингибитором янус-киназ тофацитинибом у больных активным ревматоидным артритом: динамика боли и элементов центральной сенситизации

Каратеев А.Е.¹, Филатова Е.С.¹, Погожева Е.Ю.¹, Амирджанова В.Н.¹, Насонов Е.Л.^{1,2},
 Лиля А.М.^{1,3}, Мазуров В.И.⁴, Дё А.Ю.⁴, Баранов А.А.⁵, Лапкина Н.А.⁵,
 Лукина Г.В.⁶, Кирюхина Н.А.⁷, Давидьян С.Ю.⁷, Сальникова Т.С.⁸,
 Самигуллина Р.Р.⁴, Чакиева Д.С.⁴, Марусенко И.М.⁹, Семагина О.В.¹⁰,
 Семченкова М.Ю.¹¹, Давыдова А.Ф.¹², Калинина Е.В.¹³

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

²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва; ³кафедра ревматологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва;

⁴ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург; ⁵ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ярославль; ⁶ГБУЗ г. Москвы «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва; ⁷ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва; ⁸ГУЗ Тульской области «Тульская областная клиническая больница», Тула; ⁹ФГБОУ ВО «Петрозаводский государственный университет» Минобрнауки России, Петрозаводск; ¹⁰ГБУЗ «Самарская областная клиническая больница им. В.Д. Середавина», Самара; ¹¹ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России, Смоленск; ¹²ГБУЗ «Научно-исследовательский институт — Краевая клиническая больница №1 им. проф. С.В. Очаповского», Краснодар; ¹³ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Волгоград

¹Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; ²Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2;

³Россия, 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1; ⁴Россия, 191015, Санкт-Петербург, Кирочная ул., 41;

⁵Россия, 150000, Ярославль, ул. Революционная, 5; ⁶Россия, 111123, Москва, шоссе Энтузиастов, 86;

⁷Россия, 105203, Москва, ул. Нижняя Первомайская, 70; ⁸Россия, 300035, Тула, ул. Ф. Энгельса, 58;

⁹Россия, 185910, Петрозаводск, проспект Ленина, 33; ¹⁰Россия, 443095, Самара, ул. Ташкентская, 159;

¹¹Россия, Смоленск, ул. Крупской, 28; ¹²Россия, 350086, Краснодар, ул. 1 Мая, 167; ¹³Россия, Волгоград, ул. Павших борцов, 1

Ингибиторы янус-киназ (ЯК) блокируют внутриклеточные сигнальные пути, отвечающие за синтез провоспалительных цитокинов и медиаторов, которые, в свою очередь, вызывают активацию болевых рецепторов и развитие центральной сенситизации (ЦС). Предполагается, что ингибиторы ЯК могут быстро устранять боль и уменьшать выраженность ЦС.

Цель исследования — оценить влияние ингибитора ЯК тофацитиниба (ТОФА) на выраженность боли и признаки ЦС у больных активным ревматоидным артритом (РА) через 7 и 28 дней после начала терапии.

Пациенты и методы. Исследуемую группу составили 39 больных РА (средний возраст $50,9 \pm 11,1$ года, 79,5% женщин), DAS28 — $5,8 \pm 0,6$. Из них 89,7% были серопозитивными по ревматоидному фактору, 82,0% получали метотрексат и 18,0% — лефлуномид. Всем пациентам был назначен ТОФА 5 мг 2 раза в день в связи с неэффективностью или непереносимостью генно-инженерных биологических препаратов. Оценивались выраженность боли с помощью опросника BPI (Brief Pain Inventory), наличие невропатического компонента боли (НКБ) с помощью опросника PainDETECT и признаков ЦС с помощью опросника CSI (Central Sensitization Inventory) в первые 4 нед после назначения ТОФА.

Результаты и обсуждение. Пациенты исходно испытывали умеренную или выраженную боль (в среднем $5,33 \pm 2,51$ по числовой рейтинговой шкале — ЧРШ, включенной в BPI), 53,8% имели признаки ЦС (CSI ≥ 40), 17,9% — признаки НКБ (PainDETECT > 18). Уже через 7 дней после начала приема ТОФА отмечалось статистически значимое снижение интенсивности боли в среднем до $4,06 \pm 2,2$ по ЧРШ ($p=0,01$) и на 29,4 $\pm$ 17,9% по оценке анальгетического эффекта терапии пациентом (BPI), а также выраженности ЦС — уменьшение значения CSI в среднем до $35,9 \pm 11,2$ ($p=0,01$). Через 28 дней эффект усилился: наблюдалось снижение уровня боли по ЧРШ до $2,32 \pm 1,57$ ($p<0,001$), боли по оценке анальгетического эффекта терапии пациентом до 43,6 $\pm$ 29,6%, медианы значения PainDETECT до 2,5 [0; 8,7] ($p<0,001$), показателя CSI в среднем до 26,4 $\pm$ 13,9 ($p<0,001$). Серьезных неблагоприятных реакций не отмечено. ТОФА обладает быстрым анальгетическим эффектом, что позволяет рассматривать его как средство выбора при проведении патогенетической

терапии у больных активным РА с выраженной болью, особенно при наличии признаков ЦС и вторичной фибромиалгии. Несомненно, требуются большие по масштабу длительные контролируемые исследования с более широким кругом оцениваемых параметров для уточнения лечебного потенциала ТОФА у этой категории пациентов. Ограничением настоящего исследования явился его открытый наблюдательный характер.

Заключение. Использование ингибитора ЯК ТОФА позволяет достичь быстрого анальгетического эффекта, в том числе за счет влияния на ЦС и НКБ.

Ключевые слова: ревматоидный артрит; хроническая боль; центральная сенситизация; тофацитиниб; эффективность; безопасность.

Контакты: Андрей Евгеньевич Каратеев; aekarat@yandex.ru

Для ссылки: Каратеев АЕ, Филатова ЕС, Погожева ЕЮ и др. Очень ранний клинический ответ при лечении ингибитором янус-киназы тофацитинибом у больных активным ревматоидным артритом: динамика боли и элементов центральной сенситизации. Современная ревматология. 2020;14(2):69–75. DOI: 10.14412/1996-7012-2020-2-69-75

A very early clinical response to treatment with the Janus kinase inhibitor tofacitinib in patients with active rheumatoid arthritis: the dynamics of pain and central sensitization elements

**Karateev A.E.¹, Filatova E.S.¹, Pogozheva E.Yu.¹, Amirdzhanova V.N.¹,
Nasonov E.L.^{1,2}, Lila A.M.^{1,3}, Mazurov V.I.⁴, De A.Yu.⁴, Baranov A.A.⁵, Lapkina N.A.⁵, Lukina G.V.⁶,
Kiryukhina N.A.⁷, Davidyan S.Yu.⁷, Salnikova T.S.⁸, Samigullina R.R.⁴, Chakieva D.S.⁴,
Marusenko I.M.⁹, Semagina O.V.¹⁰, Semchenkova M.Yu.¹¹, Davydova A.F.¹², Kalinina E.V.¹³**

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow; ²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University), Moscow; ³Department of Rheumatology, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Moscow; ⁴I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg; ⁵Yaroslavl State Medical University, Ministry of Health of Russia, Yaroslavl;

⁶A.S. Loginov Moscow Clinical Research and Practical Center, Moscow Healthcare Department, Moscow;

⁷N.I. Pirogov National Medical and Surgical Center, Ministry of Health of Russia, Moscow; ⁸Tula Regional Clinical Hospital, Tula; ⁹Petrozavodsk State Medical University, Ministry of Education and Science of Russia, Petrozavodsk; ¹⁰V.D. Seredavin Samara Regional Clinical Hospital, Samara; ¹¹Smolensk State Medical University, Ministry of Health of Russia, Smolensk;

¹²Prof. S.V. Ochapovsky Territorial Clinical Hospital One, Research Institute, Krasnodar; ¹³Volgograd State Medical University, Ministry of Health of Russia, Volgograd

¹34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia; ²8, Trubetskaya St., Build. 2, Moscow 119991, Russia; ³2/1, Barrikadnaya St., Build. 1, Moscow 125993; ⁴41, Kirochnaya St., Saint Petersburg 191015, Russia; ⁵5, Revolyutsionnaya St., Yaroslavl 150000, Russia; ⁶86, Shosse Entuziastov, Moscow 111123, Russia; ⁷70, Nizhnyaya Pervomayskaya St., Moscow 105203, Russia;

⁸58, F. Engels St., Tula 300035, Russia; ⁹33, Lenin Prospect, Petrozavodsk 185910, Russia; ¹⁰159, Tashkentskaya St., Samara 443095, Russia; ¹¹28, Krupskaya St., Smolensk 214019, Russia; ¹²167, First May St., Krasnodar 350086, Russia;

¹³1, Pavshikh Bortsov St, Volgograd 400131, Russia

Janus kinase (JK) inhibitors block the intracellular signaling pathways that are responsible for the synthesis of proinflammatory cytokines and mediators, which in turn cause the activation of pain receptors and central sensitization (CS). It is suggested that JK inhibitors can rapidly eliminate pain and reduce the severity of CS. **Objective:** to evaluate the effect of the JK inhibitor tofacitinib (TOFA) on the intensity of pain and the signs of CS in patients with active rheumatoid arthritis (RA) at 7 and 28 days after therapy initiation.

Patients and methods. A study group consisted of 39 patients (79.5% female) (mean age 50.9±11.1 years) with RA (DAS28 5.8±0.6). Of these, 89.7% were seropositive for rheumatoid factor; 82.0% took methotrexate and 18.0% received leflunomide. All the patients were prescribed TOFA 5 mg twice daily due to the inefficacy or intolerance of biological agents. The investigators estimated pain intensity using a Brief Pain Inventory (BPI), rated the presence of a neuropathic pain component (NPC) with the PainDETECT questionnaire, and assessed the signs of CS with the Central Sensitization Inventory (CSI) during the first 4 weeks after TOFA administration.

Results and discussion. The patients initially experienced moderate or severe pain (the mean scores of 5.33±2.51 on the numerical rating scale (NRS) included in BPI); 53.8% had signs of CS (CSI scores of ≥40); 17.9% had signs of a NPC (PainDETECT scores of >18). Already on day 7 after the start of TOFA administration, there was a statistically significant decrease in the mean NRS pain intensity scores to 4.06±2.2 (p=0.01) and by 29.4±17.9%, as shown by the patient's assessment of the analgesic effect of therapy (BPI), as well as the severity of CS, namely a decrease in the mean NRS pain score to 35.9±11.2 (p=0.01). On 28 days, the effect became better: there was a reduction in the level of NRS pain to 2.32±1.57 (p<0.001), in pain according to the patient's assessment of the analgesic effect of therapy to 43.6±29.6%; in the median PainDETECT score to 2.5 [0; 8.7] (p<0.001); and in CSI scores to an average of 26.4±13.9 (p<0.001). No serious adverse reactions were noted.

TOFA has a rapid analgesic effect, which allows it to be considered as a chooser for pathogenetic therapy in patients with active RA and severe pain, especially

in the presence of CS signs and secondary fibromyalgia. Undoubtedly, large-scale, long-term controlled studies with a wider range of estimated parameters are required to clarify the therapeutic potential of TOFA in this patient category. The limitation of this investigation was its open observer design pattern.

Conclusion. The use of the JK inhibitor TOFA can achieve a rapid analgesic effect, inter alia due to its effect on CS and NPC.

Keywords: rheumatoid arthritis; chronic pain; central sensitization; tofacitinib; efficacy; safety.

Contact: Andrey Evgenyevich Karateev; aekarat@yandex.ru

For reference: Karateev AE, Filatova ES, Pogozeva EYu, et al. A very early clinical response to treatment with the Janus kinase inhibitor tofacitinib in patients with active rheumatoid arthritis: the dynamics of pain and central sensitization elements. *Sovremennaya Revmatologiya*=*Modern Rheumatology Journal*. 2020;14(2):69–75. DOI: 10.14412/1996-7012-2020-2-69-75

В настоящее время возможности фармакотерапии иммуновоспалительных ревматических заболеваний (ИВРЗ), таких как ревматоидный артрит (РА) и псориатический артрит (ПсА), существенно расширились. В клиническую практику вошли принципиально новые инструменты воздействия на аутоиммунное воспаление – генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) и таргетные базисные противовоспалительные препараты (БПВП). Эти лекарственные средства влияют на ключевые звенья патогенеза РА и ПсА, прерывая «цитокиновый каскад» и блокируя внутриклеточные сигнальные пути (ВСП), тем самым предотвращая активацию клеток воспалительного ответа, синтез медиаторов воспаления и факторов роста, разрушение ткани суставов и системную воспалительную реакцию [1, 2].

Ярким представителем новой генерации патогенетических средств для лечения РА и ПсА является тофациитиниб (ТОФА) – обратимый ингибитор янус-киназы (ЯК) преимущественно 1-го и 3-го типов. Блокируя ЯК, ТОФА предотвращает активацию ВСП, связанного с белками – передатчиками сигнала и активаторами транскрипции – ПСАТ (signal transducer and activator of transcription, STAT), через который осуществляется перенос провоспалительного стимула к ядру клеток от ряда ключевых цитокинов, таких как интерлейкин (ИЛ) 6 и интерферон (ИНФ) γ [3–6].

Эффективность ТОФА при ИВРЗ не вызывает сомнений – она подтверждена серией рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) Oral Rheumatoid Arthritis Trial, участниками которых стали около 5000 больных РА [3, 4], и Oral Psoriatic Arthritis Trial, в которые было включено около 1500 больных ПсА [7, 8]. ТОФА продемонстрировал достоверное уменьшение активности ИВРЗ, обеспечивая 20; 50 и 70% улучшение по критериям ACR (American College of Rheumatology), значительное снижение индексов DAS28 и PASI (Psoriasis Area Severity Index), улучшение функционального статуса по HAQ (Health Assessment Questionnaire) и качества жизни по SF-36, а также замедление прогрессирования структурных изменений, которое оценивалось по индексу Sharp/van der Heide [3, 4, 7, 8].

Одним из важных преимуществ ТОФА оказалась скорость развития клинического эффекта, что прежде всего касается основных *оцениваемых пациентами показателей*: интенсивности боли; общей оценки больного и утомляемости [4, 6]. Предполагается, что быстрый и выраженный анальгетический эффект ТОФА связан с подавлением периферической и центральной сенситизации (ЦС) – механизмов, лежащих в основе развития хронической боли при ИВРЗ. Так, блокада ВСП ЯК-ПСАТ снижает экспрессию генов циклооксигеназы 2, матричной простагландин Е2-синтазы и

матричных металлопротеиназ (ММП), предотвращает активацию и пролиферацию микроглиального окружения нейрональных клеток, а также препятствует лиганд-ассоциированному открытию трансмембранных каналов (семейство TRPV) афферентных нервных окончаний, что значительно *повышает порог возбудимости* периферических и центральных нейронов ноцицептивной системы. Эти аспекты клинической фармакологии ингибиторов ЯК представляют большой интерес в свете новых данных о механизме развития хронической боли при РА и ПсА, в том числе о значительной роли феномена ЦС и «вторичной фибромиалгии» в формировании рефрактерности к лечению синтетическими БПВП и ГИБП [2, 4, 6, 9].

В нашей стране накоплен достаточно большой опыт применения ТОФА для лечения ИВРЗ, который фиксируется в отечественных регистрах больных РА и ПсА. Однако до настоящего времени не проводилось исследований, в которых бы специально оценивались обезболивающее действие ТОФА на ранних сроках применения, а также клинические аспекты его влияния на элементы ЦС.

Цель исследования – оценка влияния ингибитора ЯК ТОФА на выраженность боли и признаки ЦС у больных активным РА через 7 и 28 дней после начала терапии.

Пациенты и методы. Исследуемую группу составили 39 больных РА (средний возраст $50,9 \pm 11,1$ года), которым был назначен ТОФА в связи с недостаточной эффективностью или непереносимостью синтетических БПВП и ГИБП. Характеристика пациентов представлена в табл. 1. Большинство из них (79,5%) составляли женщины среднего возраста с длительностью болезни около 5 лет и умеренной или высокой воспалительной активностью (по DAS28), получавшие метотрексат (МТ). Около половины пациентов также принимали глюкокортикоиды (ГК), а более 80% – нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП).

Для оценки выраженности боли использовали опросник BPI (Brief Pain Inventory), наличия невропатического компонента боли (НКБ) – опросник PainDETECT, наличия признаков ЦС – опросник CSI (Central Sensitization Inventory) [10–12]. На момент осмотра интенсивность болевых ощущений определяли с помощью числовой рейтинговой шкалы (ЧРШ), включенной в BPI (оценка средней боли, испытанной за последние 24 ч), в которой 0 соответствовал отсутствию боли, а 10 – невыносимой боли.

Все больные на момент включения в исследование испытывали умеренную или сильную боль (≥ 4 по ЧРШ), у 17,9% имелась высокая вероятность наличия невропатического компонента боли – НКБ (значение PainDETECT > 18) и у 53,8% – наличия ЦС (значение CSI ≥ 40).

Всем пациентам был назначен ТОФА (Яквинус®) по 5 мг 2 раза в день в соответствии с инструкцией фирмы-произво-

дителя (с учетом представленных в ней показаний и противопоказаний). Проводимая ранее терапия МТ, лефлуномидом (ЛЕФ), ГК и НПВП продолжалась с использованием прежних доз и кратности приема.

Анальгетический эффект ТОФА исследовали через 7 и 28 дней после начала лечения. Критериями оценки действия препарата являлись: динамика интенсивности боли по ВРІ (оценка средней боли, испытанной за последние 24 ч), оценка анальгетического эффекта терапии пациентом по ВРІ (насколько боль уменьшилась под действием лекарств за последние 24 ч), динамика НКБ по PainDETECT, а также выраженность ЦС по опроснику CSI.

Все участники исследования дали информированное согласие на проведение терапии ТОФА, а также на анонимную оценку личных данных, необходимых для анализа результатов лечения.

Полученные данные заносились в специальную исследовательскую карту, которая заполнялась для каждого клинического случая и включала сведения из амбулаторной карты/истории болезни. Информация из исследовательских карт была использована для создания единой компьютерной базы данных и последующего статистического анализа.

Для математической обработки данных применяли программу SPSS 17.0. Количественные показатели были представлены в виде $M \pm \sigma$, при отсутствии нормального распределения признака — в виде медианы (Me), 25-го и 75-го перцентилей, качественные параметры — в виде процентного отношения. При сравнении количественных значений использован критерий Уилкоксона для связанных выборок и критерий Манна—Уитни для независимых выборок; качественных параметров — точный тест Фишера. Различия считали значимыми при $p < 0,05$.

Результаты. Все 39 пациентов успешно завершили 28-дневный прием ТОФА. Случаев выпадения из-под наблюдения, а также прерывания терапии ТОФА из-за неблагоприятных реакций (НР), неэффективности терапии или иных причин не зафиксировано.

На фоне терапии уже через 7 дней отмечалось статистически значимое снижение интенсивности боли ($p = 0,01$ по сравнению с исходным уровнем), которое продолжало нарастать к 28-му дню ($p < 0,001$ по сравнению с исходным уровнем; рис. 1). Пациенты также отметили существенное снижение максимально выраженной боли, которую они испытывали за последние 24 ч (наиболее сильная боль по ВРІ). Так, если исходно ее выраженность составляла $6,33 \pm 2,13$, то через 7 дней — $4,77 \pm 2,30$, а через 28 дней — уже $2,89 \pm 1,93$ (в обоих случаях $p < 0,001$ по сравнению с исходным уровнем). Через 7 дней снижение интенсивности боли по оценке анальгетического эффекта терапии пациентом достигало в среднем $29,4 \pm 17,9\%$ (Me 20 [10,0; 50,0] %), а через 28 дней — $43,6 \pm 29,6\%$ (Me 40 [20,0; 67,5] %).

Таблица 1. Клиническая характеристика больных РА (n=39)

Table 1. Clinical characteristics of RA patients (n=39)

Параметр	Значение
Женщины/мужчины, %	79,5/20,5
Возраст, годы, $M \pm \sigma$	$50,9 \pm 11,1$
Длительность болезни, годы, Me [25-й; 75-й перцентили]	5 [2; 14]
Серопозитивность по РФ, %	89,7
Серопозитивность по АЦЦП, %	76,9
DAS28, $M \pm \sigma$	$5,8 \pm 0,6$
Прием синтетических БПВП, %:	
МТ	82,0
ЛЕФ	18,0
Прием ГК, %	48,7
Прием НПВП, %	82,0
Интенсивность боли по ЧРШ, $M \pm \sigma$	$5,33 \pm 2,51$
PainDETECT, $M \pm \sigma$	$12,9 \pm 5,5$
CSI, $M \pm \sigma$	$43,1 \pm 12,8$

Примечание. РФ — ревматоидный фактор; АЦЦП — антитела к циклическому цитруллинированному пептиду.

Note. RF — rheumatoid factor; anti-CCP — anti-cyclic citrullinated peptide.

Уменьшение боли сопровождалось статистически значимым снижением ее негативного влияния на параметры, определяющие физическую и социальную деятельность пациентов (табл. 2). Медиана выраженности НКБ по PainDETECT после 7 дней терапии уменьшилась незначительно — до 9 [2,0; 12,0] ($p = 0,103$ по сравнению с исходным уровнем), но через 28 дней отмечено существенное ее снижение — до 2,5 [0; 8,7] ($p < 0,001$ по сравнению с исходным уровнем). Зафиксировано также значимое снижение выраженности ЦС по опроснику CSI (рис. 2) через 7 и 28 дней при сопоставлении с исходным уровнем ($p < 0,001$).

Обсуждение. Согласно полученным данным, использование ТОФА в дозе 10 мг/сут у пациентов с активным РА уже в первые недели лечения обеспечивает значительное

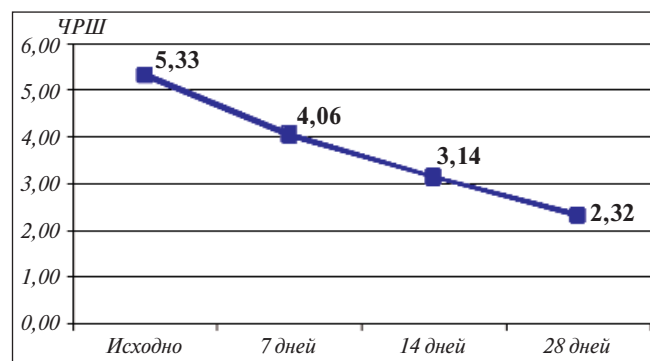


Рис. 1. Динамика средней интенсивности боли на фоне лечения ТОФА (опросник ВРІ)

Fig. 1. The dynamics of moderate pain intensity during TOFA treatment (BPI)

Таблица 2. Динамика влияния боли на физическую и социальную активность пациентов (ЧРШ ВРІ 0–10: 0 – не влияла, 10 – влияла очень сильно), $M \pm \sigma$

Table 2. The dynamics of the effect of pain on patients' physical and social activities (BPI NRS 0–10: 0 – no effect, 10 – a very strong effect), $M \pm \sigma$

Параметр	Исходно	Через 7 дней	Через 28 дней
Повседневная активность	5,23±2,51	3,89±2,32**	2,43±1,97***
Настроение	5,03±2,60	3,49±2,39**	2,18±2,02***
Способность ходить	5,23±2,15	3,57±2,40**	2,07±2,02***
Способность выполнять работу по дому	5,18±2,86	3,69±2,23**	2,43±2,18***
Отношения с окружающими	3,64±2,89	2,54±2,03*	1,79±1,02***
Сон	5,00±2,57	3,51±2,42**	2,11±1,95***
Способность получать удовольствие	4,62±3,11	3,26±2,43*	2,11±2,09***

*Различия незначимы; ** $p < 0,05$ (по сравнению с исходным уровнем); *** $p < 0,001$ (по сравнению с исходным уровнем).

*The differences are insignificant; ** $p < 0.05$ vs. baseline level; *** $p < 0.001$ vs. baseline level.

уменьшение боли. Через 7 дней интенсивность болевых ощущений снизилась более чем на 20% (на 23,8% по ЧРШ и на 29,4% по оценке анальгетического эффекта терапии пациентом), через 28 дней – примерно в 2 раза по сравнению с исходным уровнем (на 56,5% по ЧРШ и на 43,6% по оценке анальгетического эффекта терапии пациентом). Уменьшение боли ассоциировалось со значительным снижением признаков ЦС и улучшением параметров, отражающих влияние боли на физическую и социальную деятельность, таких как повседневная активность, настроение, способность ходить и выполнять работу по дому, отношения с окружающими, сон и способность получать удовольствие.

Эти результаты позволяют говорить о комбинированном влиянии ТОФА как на периферические, так и на центральные элементы формирования хронической боли, связанной с аутоиммунным воспалением. Известно, что активация ВСП ЯК/ПСАТ приводит к стимуляции клеток «воспалительного ответа» (макрофагов, нейтрофилов, синовиальных фибробластов) и гиперпродукции провоспалительных цитокинов и медиаторов в тканях пораженного сустава, тем самым вызывая развитие сенситизации периферических болевых рецепторов. Вместе с тем цитокин-опосредованные нейропластические изменения (в частности, стойкое открытие лиганд-зависимых ионных каналов) нейронов ноцицептивной системы определяют возникновение феномена ЦС [5, 6, 9]. ТОФА блокирует оба этих патогенетических механизма, оказывая комплексный анальгетический эффект.

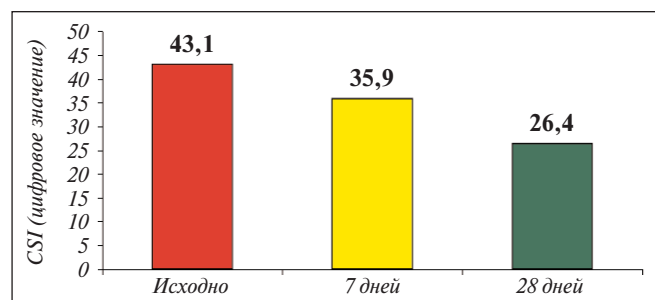


Рис. 2. Динамика выраженности ЦС на фоне лечения ТОФА (опросник CSI)

Fig. 2. The dynamics of the degree of CS during TOFA treatment (BPI)

В экспериментальных работах установлено быстрое уменьшение интенсивности синовита, сопровождающееся снижением экспрессии ИЛ6, ИНФ γ и фактора некроза опухоли (ФНО) α , а также ММП 1, 3 и 13, на фоне применения ТОФА [13, 14]. Также было показано, что блокада ЯК подавляла активацию ВСП ПСАТ3 в клетках спинного мозга и центральной нервной системы, что препятствовало значительному снижению болевого порога и развитию механической аллодинии после интратекального введения ИЛ6 [15, 16].

Конечно, оценивая наши результаты, следует учесть, что они получены в ходе открытого неконтролируемого исследования. Обычно такие наблюдательные работы показывают более благоприятный ответ на терапию, чем классические двойные слепые РКИ, особенно если речь идет об использовании перспективного нового лекарственного средства.

В то же время данные международных РКИ также демонстрируют быстрое клиническое действие ТОФА. Например, E.G. Воусе и соавт. [17] провели метаанализ 11 РКИ, в которых сравнивалась эффективность ТОФА в виде монотерапии или в сочетании с БПВП ($n=4901$); адалимумабом и плацебо ($n=785$), а также еще одного длительного (48 мес) открытого исследования ТОФА ($n=4102$) при РА. Установлено, что по выраженности обезболивающего эффекта ТОФА превосходил адалимумаб и плацебо. После 12 нед терапии уменьшение боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) на фоне приема ТОФА составило 45–54%, адалимумаба – 30–32%, плацебо – 15–29%.

G.V. Wallenstein и соавт. [18] изучали анальгетическое действие ТОФА в двух РКИ, в которых этот препарат использовался в качестве монотерапии или в сочетании с БПВП. Спустя 2 нед после начала лечения различия по обезболивающему эффекту в группах активной терапии и плацебо оказались статистически значимы: на фоне монотерапии ТОФА по 10 мг/сут интенсивность боли снизилась в среднем на 12 пунктов, при комбинированной терапии – на 17 пунктов; в группах плацебо – на 7,5 и 8 пунктов по ВАШ ($p < 0,05$).

J.M. Кремер и соавт. [19] сравнили эффективность ТОФА и плацебо у 264 больных активным РА с неадекватным ответом на МТ или ГИБП. При назначении ТОФА по 10 мг/сут уменьшение боли после 6 нед терапии составило 34,2 мм,

при использовании плацебо — только 9,9 мм по ВАШ. Важно отметить, что значимое улучшение состояния больных (ответ на уровне ACR20) на фоне приема ТОФА было отмечено уже в первые дни лечения: через 7 дней — у 27%, через 14 дней — у 50% больных (в группе плацебо у 11 и 20% соответственно).

Весьма показательны данные, полученные в РКИ OPAL Beyond и характеризующие анальгетическое действие ТОФА. Участниками этого исследования стали 394 больных ПсА с неадекватным ответом на ГИБП (ингибиторы ФНО α). Уже через 2 нед после начала приема ТОФА по 10 и 20 мг/сут интенсивность боли снизилась на 12 и 16 мм по ВАШ (при использовании плацебо — лишь на 4 мм). После 3 мес терапии уровень уменьшения боли в обеих группах активной тера-

пии достиг 20 мм, в группе плацебо — лишь 7 мм ($p < 0,001$). Любопытно, что после перевода больных, исходно получавших плацебо, на ТОФА по 10 и 20 мг/сут уменьшение боли до 18–20 мм по ВАШ было достигнуто уже через 4 нед терапии [20].

Заключение. Таким образом, ТОФА обладает быстрым анальгетическим эффектом, что позволяет рассматривать этот препарат как средство выбора при проведении патогенетической терапии у больных активным РА с выраженной болью, особенно при наличии признаков ЦС и вторичной фибромиалгии. Несомненно, требуются более масштабные и длительные контролируемые исследования с более широким кругом оцениваемых параметров для уточнения лечебного потенциала ТОФА у этой категории пациентов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Насонов ЕЛ, редактор. Российские клинические рекомендации. Ревматология. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2017. 446 с. [Nasonov EL, editor. *Rossiiskie klinicheskie rekomendatsii. Revmatologiya* [Russian clinical guidelines. Rheumatology]. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. 446 p.]
2. Насонов ЕЛ, Лила АМ. Ревматоидный артрит: достижения и нерешенные проблемы. Терапевтический архив. 2019; 91(5):4-7. [Nasonov EL, Lila AM. Rheumatoid arthritis: achievements and unresolved problems. *Terapevticheskii arkhiv*. 2019;91(5):4-7. (In Russ.).]
3. Насонов ЕЛ. Новые подходы к фармакотерапии ревматоидного артрита: тофацитиниб. Научно-практическая ревматология. 2014;52(2):209-21. [Nasonov EL. New approaches to pharmacotherapy of rheumatoid arthritis: tofacitinib. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2014; 52(2):209-21. (In Russ.).] doi: 10.14412/1995-4484-2014-209-221
4. Насонов ЕЛ, Авдеева АС, Лила АМ. Эффективность и безопасность тофацитиниба при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях (часть I). Научно-практическая ревматология. 2020; 58(1):62-79. [Nasonov EL, Avdeeva AS, Lila AM. Efficacy and safety of tofacitinib for immune-mediated inflammatory rheumatic diseases (Part I). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2020; 58(1):62-79. (In Russ.).] doi: 10.14412/1995-4484-2020-62-79
5. Malemud CJ. The role of the JAK/STAT signal pathway in rheumatoid arthritis. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2018 Jun;10(5-6): 117-27. doi: 10.1177/1759720X18776224. Epub 2018 May 19.
6. Salaffi F, Giacobazzi G, Di Carlo M. Chronic Pain in Inflammatory Arthritis: Mechanisms, Metrology, and Emerging Targets-A Focus on the JAK-STAT Pathway. *Pain Res Manag*. 2018 Feb 7;2018:8564215. doi: 10.1155/2018/8564215. eCollection 2018.
7. Коротаева ТВ, Логинова ЕЮ. Результаты изучения клинической эффективности и безопасности тофацитиниба в лечении псориазического артрита. Современная ревматология. 2019;13(2):112-8. [Korotaeva TV, Loginova EYu. Results of studying the clinical efficacy and safety of tofacitinib in the treatment of psoriatic arthritis. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2019;13(2):112-8. (In Russ.).] doi: 10.14412/1996-7012-2019-2-112-118
8. Wang TS, Tsai TF. Tofacitinib in psoriatic arthritis. *Immunotherapy*. 2017 Nov;9(14): 1153-63. doi: 10.2217/imt-2017-0087. Epub 2017 Oct 2.
9. Guler MA, Celik OF, Ayhan FF. The important role of central sensitization in chronic musculoskeletal pain seen in different rheumatic diseases. *Clin Rheumatol*. 2020 Jan; 39(1):269-74. doi: 10.1007/s10067-019-04749-1. Epub 2019 Aug 24.
10. Neblett R, Hartzell MM, Mayer TG, et al. Establishing Clinically Relevant Severity Levels for the Central Sensitization Inventory. *Pain Pract*. 2017 Feb;17(2):166-75. doi: 10.1111/papr.12440. Epub 2016 Mar 15.
11. Chiarotto A, Viti C, Sulli A, et al. Cross-cultural adaptation and validity of the Italian version of the Central Sensitization Inventory. *Musculoskelet Sci Pract*. 2018 Oct;37:20-8. doi: 10.1016/j.msksp.2018.06.005. Epub 2018 Jun 15.
12. Латышева НВ. Коморбидные заболевания у пациентов с хронической мигренью. Дисс. докт. мед. наук. Москва; 2020. 260 с. [Latysheva NV. Comorbid diseases in patients with chronic migraine. Diss. doct. med. sci. Moscow; 2020. 260 p.]
13. Perez-Baos S, Gratal P, Barrasa JI, et al. Inhibition of pSTAT1 by tofacitinib accounts for the early improvement of experimental chronic synovitis. *J Inflamm (Lond)*. 2019 Jan 29;16:2. doi: 10.1186/s12950-019-0206-2. eCollection 2019.
14. McGarry T, Orr C, Wade S, et al. JAK/STAT Blockade Alters Synovial Bioenergetics, Mitochondrial Function, and Proinflammatory Mediators in Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheum*. 2018 Dec;70(12): 1959-70. doi: 10.1002/art.40569. Epub 2018 Oct 27.
15. Garbers C, Aparicio-Siegmund S, Rose-John S. The IL-6/gp130/STAT3 signaling axis: recent advances towards specific inhibition. *Curr Opin Immunol*. 2015 Jun;34:75-82. doi: 10.1016/j.coi.2015.02.008. Epub 2015 Mar 6.
16. Kojima H, Inoue T, Kunimoto H, Nakajima K. IL-6-STAT3 signaling and premature senescence. *JAKSTAT*. 2013 Oct 1; 2(4):e25763. doi: 10.4161/jkst.25763. Epub 2013 Jul 22.
17. Boyce EG, Vyas D, Rogan EL, et al. Impact of tofacitinib on patient outcomes in rheumatoid arthritis — review of clinical studies. *Patient Relat Outcome Meas*. 2016 Jan 14; 7:1-12. doi: 10.2147/PROM.S62879. eCollection 2016.
18. Wallenstein GV, Kanik KS, Wilkinson B, et al. Effects of the oral Janus kinase inhibitor tofacitinib on patient-reported outcomes in patients with active rheumatoid arthritis: results of two Phase 2 randomised controlled trials. *Clin Exp Rheumatol*. 2016 May-Jun; 34(3):430-42. Epub 2016 Apr 28.
19. Kremer JM, Bloom BJ, Breedveld FC, et al. The safety and efficacy of a JAK inhibitor in patients with active rheumatoid arthritis: Results of a double-blind, placebo-controlled phase IIa trial of three dosage levels of CP-690,550 versus placebo. *Arthritis Rheum*. 2009 Jul;60(7):1895-905. doi: 10.1002/art.24567
20. Strand V, de Vlam K, Covarrubias-Cobos JA, et al. Effect of tofacitinib on patient-reported outcomes in patients with active psoriatic arthritis and an inadequate response to tumour necrosis factor inhibitors in the phase III, randomised controlled trial: OPAL Beyond. *RMD Open* 2019;5:e000808. doi: 10.1136/rmdopen-2018-000808

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

1.04.2020/23.04.2020/25.04.2020

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья спонсируется компанией «Пфайзер». Спонсор участвовал в разработке проекта исследования и поддержке исследовательской программы, а также принятии решения о представлении статьи для публикации. Конфликт интересов не повлиял на результаты исследования. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

This article has been supported by Pfizer. The sponsor has participated in the development of the investigation project and supported the investigation program, as well as in the decision to submit the article for publication. The conflict of interest has not affected the results of the investigation. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

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

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

Погожева Е.Ю. <https://orcid.org/0000-0001-5103-5447>.

Амирджанова В.Н. <https://orcid.org/0000-0001-5382-6357>

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

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

Мазуров В.И. <https://orcid.org/0000-0002-0797-2051>

Лапкина Н.А. <https://orcid.org/0000-0003-2692-399X>.

Лукина Г.В. <https://orcid.org/0000-0001-7958-5926>

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

Самигулина Р.Р. <https://orcid.org/0000-0002-6341-3334>

Давыдова А.Ф. <https://orcid.org/0000-0002-0144-8881>

Калинина Е.В. <https://orcid.org/0000-0002-1762-6056>

Дё А.Ю. <https://orcid.org/0000-0002-7840-8730>

Баранов А.А. <https://orcid.org/0000-0001-7847-1679>

Оценка эффективности и безопасности инъекционной формы гликозаминогликан-пептидного комплекса у пациентов с остеоартритом: многоцентровое наблюдательное исследование ГЛАДИОЛУС (ГПК при Лечении остеоАртрита: Динамическое Исследование Обезболивания и Локального Уменьшения Симптомов)

Алексеева Л.И., Каратеев А.Е., Погожева Е.Ю., Амирджанова В.Н.,
Филатова Е.С., Нестеренко В.А.

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

Гликозаминогликан-пептидный комплекс (ГПК) — популярная в России инъекционная форма медленно действующего симптоматического средства (МДСС) для лечения остеоартрита (ОА). До настоящего времени в нашей стране не проводились масштабные исследования ГПК в реальной клинической практике.

Цель исследования — оценить эффективность и безопасность ГПК при лечении ОА в реальной клинической практике.

Пациенты и методы. Проведено многоцентровое наблюдательное неинтервенционное исследование, в котором оценивалась эффективность ГПК (препарат Румалон®, курс внутримышечных инъекций 3 раза в неделю, всего 25 инъекций). Исследуемую группу составили 2955 пациентов (возраст $61,4 \pm 11,8$ года, женщины — 75,4%) с ОА коленного сустава (КС), тазобедренного сустава (ТБС) и генерализованным ОА (ГОА) с предшествующей неэффективностью пероральных МДСС, умеренной/выраженной болью и необходимостью регулярного приема нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). 414 (14%) больных получали комбинацию ГПК и диацереина 100 мг/сут. Оценивались динамика боли при движении, боли в покое, функциональных нарушений (по числовой рейтинговой шкале 0–10), а также потребность в приеме НПВП через 12 нед после начала курса ГПК.

Результаты и обсуждение. 98,5% больных закончили курс лечения ГПК. На фоне терапии снижались: интенсивность боли в покое с 4 [3; 5] до 1 [0; 2], боли при движении — с 6 [5; 7] до 2 [1; 3], выраженность функциональных нарушений с 5 [4; 6] до 1 [0; 3]. Число пациентов с хорошим ответом на терапию (уменьшение выраженности симптома $\geq 50\%$) в отношении боли в покое составило 55,6%, боли при движении — 53,5%, нарушения функции — 50,8%. Прекратили прием НПВП 68,1% больных. Комбинация ГПК и диацереина была более эффективна, чем монотерапия ГПК: число больных с уменьшением боли при движении $\geq 50\%$ составило 62,8 и 54,3% соответственно ($p < 0,001$). Переносимость ГПК была хорошей. На фоне лечения у 0,3% больных отмечались кожные аллергические реакции, у 0,37% — умеренная боль в области инъекций, у 8% — неблагоприятные реакции (НР) со стороны желудочно-кишечного тракта и у 6% — НР со стороны сердечно-сосудистой системы (вероятно, связанные с приемом НПВП). Серьезных НР, угрожавших жизни и потребовавших госпитализации, не выявлено.

Заключение. ГПК позволяет успешно контролировать основные симптомы ОА КС, ОА ТБС и ГОА, уменьшая боль, функциональные нарушения и потребность в НПВП. Комбинация ГПК и диацереина более эффективна, чем монотерапия ГПК. Терапия ГПК хорошо переносится и очень редко вызывает НР.

Ключевые слова: остеоартрит; гликозаминогликан-пептидный комплекс; диацереин; нестероидные противовоспалительные препараты; реальная клиническая практика; эффективность; безопасность.

Контакты: Андрей Евгеньевич Каратеев; aekarat@yandex.ru

Для ссылки: Алексеева ЛИ, Каратеев АЕ, Погожева ЕЮ и др. Оценка эффективности и безопасности инъекционной формы гликозаминогликан-пептидного комплекса у пациентов с остеоартритом: многоцентровое наблюдательное исследование ГЛАДИОЛУС (ГПК при Лечении остеоАртрита: Динамическое Исследование Обезболивания и Локального Уменьшения Симптомов). Современная ревматология. 2020;14(2):76–83. DOI: 10.14412/1996-7012-2020-2-76-83

Evaluation of the efficacy and safety of injectable glycosaminoglycan-peptide complex (GPC) in patients with osteoarthritis: a multicenter observational study GLADIOLUS (GPC in the treatment of osteoarthritis: a follow-up study of pain relief and local symptom reduction)

**Alekseeva L.I., Karateev A.E., Pogozheva E.Yu., Amirdzanova V.N.,
Filatova E.S., Nesterenko V.A.**

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

Glycosaminoglycan-peptide complex (GPC) is a popular injectable extended-release symptomatic agent (ERSA) in Russia for the treatment of osteoarthritis (OA). To date, no large-scale studies of GPC used in real clinical practice have been conducted in our country.

Objective: to evaluate the efficacy and safety of GPC in the treatment of OA in real clinical practice.

Patients and methods. A multicenter observational non-interventional study was performed to evaluate the efficacy of GPC (Rumalon®, a cycle of intramuscular injections thrice weekly; a total of 25 injections). A study group consisted of 2,955 patients (75.4% female) aged 61.4±11.8 years) with knee and hip OA, and generalized OA (GOA) with the previous inefficacy of oral ERSAs, moderate/severe pain, and the need for regular use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). 414 (14%) patients received a GPC and diacerein combination 100 mg/day. The investigators assessed the dynamics of pain during movement and at rest, functional disorders (on a numeric rating scale (NRS) of 0–10), as well as the need for NSAIDs at 12 weeks after starting the GPC cycle.

Results and discussion. 98.5% of the patients completed their GPC treatment cycle. The therapy decreased the intensity of pain at rest from 4 [3; 5] to 1 [0; 2] and during movement from 6 [5; 7] to 2 [1; 3] and reduced the severity of functional disorders from 5 [4; 6] to 1 [0; 3]. The number of patients with a good response to therapy ($\alpha \geq 50\%$ decrease in symptom severity) for pain at rest and during movement was 55.6 and 53.5%, respectively; and for functional disorders was 50.8%. 68.1% of patients stopped taking NSAIDs. The GPC and diacerein combination was more effective than GPC monotherapy: the number of patients with a $\geq 50\%$ decrease in movement pain was 62.8 and 54.3%, respectively ($p < 0.001$). GPC was well tolerated. During treatment, there were skin allergic reactions (0.3%), moderate injection-site pain (0.37%), and adverse reactions (ARs) related to the gastrointestinal tract (8%) and cardiovascular system (6%) (which were likely to be caused by NSAIDs). There were no serious ARs that were life-threatening and required hospitalization.

Conclusion. GPC allows successful control of the main symptoms of knee and hip OA and GOA, by reducing pain, and those of functional disorders, and the need for NSAIDs. The GPC and diacerein combination is more effective than GPC monotherapy. GPC therapy is well tolerated and very rarely causes ARs.

Keywords: osteoarthritis, glycosaminoglycan-peptide complex; diacerein; nonsteroidal anti-inflammatory drugs; real clinical practice; efficacy; safety.

Contact: Andrey Evgenyevich Karateev; aekarat@yandex.ru

For reference: Alekseeva LI, Karateev AE, Pogozheva EYu, et al. Evaluation of the efficacy and safety of injectable glycosaminoglycan-peptide complex (GPC) in patients with osteoarthritis: a multicenter observational study GLADIOLUS (GPC in the treatment of osteoarthritis: A follow-up study of pain relief and local symptom reduction). *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2020;14(2):76–83. DOI: 10.14412/1996-7012-2020-2-76-83

Остеоартрит (ОА) — самое распространенное заболевание суставов, причина страданий и потери трудоспособности сотен миллионов людей [1, 2]. Это заболевание отмечается примерно у каждого 10-го жителя Земли, однако среди лиц старше 60 лет распространенность клинически выраженного ОА значительно выше и достигает 30% [3]. Согласно результатам глобального исследования бремени болезней в 2017 г., ОА занимает 11-е место среди всех нозологических форм, вызывающих инвалидизацию [4]. По данным недавно опубликованного исследования британских эпидемиологов, заболеваемость ОА составляет 6,8 на 1000 человек в год (95% доверительный интервал, ДИ 6,7–6,9), а его общая распространенность — 10,7% (95% ДИ 10,7–10,8%) [3]. С.О. Schmidt и соавт. [5], изучавшие частоту и причины хронической скелетно-мышечной боли в популяции Германии (опрос и обследование 101 779 жителей 20–75 лет), выявили клинически выраженный ОА в 20,6% случаев. По данным российского эпидемиологического исследования, частота ОА в нашей стране составляет около 13% [6].

ОА характеризуется хронической болью, прогрессирующим нарушением функции суставов, усугубляет течение коморбидных заболеваний, прежде всего болезней сердечно-сосудистой системы (ССС) [1, 2, 7]. По данным серии популяционных исследований, пациенты с ОА имеют более высокий риск угрожающих жизни кардиоваскулярных катастроф (инфаркта миокарда, ишемического инсульта и внезапной коронарной смерти) по сравнению с общей популяцией [8–10]. Причинами этого являются негативная реакция макроорганизма на хроническую боль, метаболические и психоэмоциональные нарушения, гиподинамия и хроническое низкоинтенсивное (low-grade) воспаление, сопровождающиеся гиперпродукцией провоспалительных цитокинов, факторов роста и хемокинов [1, 7, 11].

Разработка новых и оптимизация уже существующих подходов к лечению ОА является весьма актуальной медицинской и социальной задачей [1, 2]. Среди методов фармакотерапии при этом заболевании ведущую позицию занимает применение так называемых медленно действующих симптоматических средств (МДСС), эффект которых носит многоплановый характер и связан с подавлением хронического суставного воспаления, опосредованного механическим стрессом, снижением выработки цитокинов, медиаторов воспаления и факторов роста, уменьшением активности матриксных металлопротеиназ, стимуляцией синтеза эндогенных гликозаминогликанов и др. Пероральные МДСС (дицерин, хондроитин, глюкозамин, неомыляемые соединения авокадо и сои) рассматриваются сегодня как средства первой линии в комплексной терапии ОА [1, 12–14].

Разработана парентеральная форма МДСС, предназначенная для внутримышечных (в/м) инъекций, что, по мнению ряда экспертов, позволяет увеличить биодоступность действующего вещества, ускорить развитие эффекта и повысить приверженность пациентов лечению [15–18].

Одной из наиболее широко используемых в нашей стране инъекционных форм МДСС является гликозаминогликан-пептидный комплекс (ГПК, Румалон®). После долгого перерыва этот препарат вновь вошел в российскую медицинскую практику, но уже в новом качестве. В настоящее время получены данные об успешном использовании ГПК при лечении ОА коленного сустава (КС) и хронической неспецифической боли в спине (НБС) [19]. Однако результаты этих исследований носят ограниченный характер и не позволяют в полной мере судить об эффективности и безопасности ГПК при широком использовании в повседневной клинической работе.

Для изучения данного вопроса проведено наблюдательное многоцентровое исследование использования терапии ГПК в реальной клинической практике.

Цель настоящей работы — изучение эффективности и безопасности ГПК у пациентов с ОА в реальной клинической практике.

Пациенты и методы. Исследование ГЛАДИОЛУС (ГПК при Лечении остеоАртрита: Динамическое Исследование Обезболивания и Локального Уменьшения Симптомов) представляет собой простое наблюдательное неинтервенционное исследование, в котором проводился ретроспективный анализ результатов применения ГПК у больных ОА. Исследуемую группу составили 2955 больных ОА, соответствовавших *критериям включения*: возраст ≥ 18 лет; достоверный диагноз ОА КС или ОА тазобедренных суставов (ТБС) либо генерализованного ОА (ГОА) на основании критериев, рекомендованных Ассоциацией ревматологов России (критерии American College of Rheumatology, ACR). Под ГОА подразумевался ОА с поражением не менее трех групп суставов (КС, ТБС, суставы кистей); умеренная или выраженная боль на момент осмотра (≥ 4 балла по числовой рейтинговой шкале, ЧРШ 0–10, где 0 — отсутствие симптома, 10 — симптом выражен настолько сильно, насколько можно себе представить); необходимость в регулярном приеме нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП); неэффективность предшествующей терапии пероральными МДСС (сохранение или появление умеренной/выраженной боли на фоне приема этих препаратов на протяжении не менее 2 мес или после окончания такой терапии, проводившейся не более чем за 1–2 мес до включения в исследование); наличие показаний для лечения ГПК (по мнению лечащего врача и в соответствии с инструкцией фирмы-производителя).

Критерии исключения: непереносимость компонентов ГПК; наличие выраженного синовита, требующего локального введения глюкокортикоидов (ГК); тяжелая функциональная недостаточность и/или коморбидная патология, препятствующая проведению курса лечения ГПК и повторным визитам для оценки его результатов.

Клиническая характеристика обследованных представлена в табл. 1. Преобладали женщины среднего и пожилого возраста, преимущественно с ОА КС, с длительностью болезни около 6 лет, со II рентгенологической стадией по Kellgren–Lawrence. Большая часть пациентов имела коморбидные заболевания, прежде всего со стороны ССС:

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов с ОА (n=2955)
Table 1. Clinical characteristics of OA patients (n=2955)

Параметр	Значение
Женщины/мужчины, %	75,4/24,6
Возраст, годы, $M \pm \sigma$ Число лиц ≥ 65 лет, %	61,4 $\pm$ 11,8 40,8
ИМТ, кг/м ² , $M \pm \sigma$ ИМТ ≥ 30 , %	28,1 $\pm$ 5,6 29,2
Курение, %	19,5
Диагноз, %: ОА КС ОА ТБС ГОА ОА других локализаций (кистей, стоп, локтевых, плечевых суставов)	52,8 18,2 24,6 4,4
Длительность болезни, годы, Me [25-й; 75-й перцентили] Длительность болезни > 5 лет, %	6,0 [3,0; 10,0] 67,1
Рентгенологическая стадия по Kellgren–Lawrence, %: I II III IV	12,1 60,5 23,8 3,6
Выраженность по ЧРШ, Me [25-й; 75-й перцентили]: боль при движении боль в покое нарушение функции	6 [5; 7] 4 [3; 5] 5 [4; 6]
Синовит коленного сустава, %	40,0
Болезненность пораженных суставов при пальпации и/или пассивных движениях, %	85,7
Признаки энтезита коленного сустава, %	41,5
Коморбидные заболевания и состояния, %: язвенный анамнез АГ ИБС инфаркт миокарда ишемический инсульт хроническая болезнь почек СД	9,9 56,3 22,5 3,2 2,2 6,6 20,3

56,3% — артериальную гипертензию (АГ), 22,5% — ишемическую болезнь сердца (ИБС), 20,3% — сахарный диабет (СД) 2-го типа, 6,6% — хроническую болезнь почек, 5,4% перенесли кардиоваскулярные катастрофы. Диагноз коморбидных заболеваний устанавливали на основании анамнеза и опроса больных, не подтверждая специальным обследованием, поэтому столь высокая частота серьезных заболеваний (прежде всего, ИБС и СД) может быть связана с гипердиагностикой.

Все пациенты получали стандартный курс лечения ГПК в соответствии с инструкцией фирмы-производителя: препарат Румалон® в/м 0,3 мл в 1-й день, 0,5 мл во 2-й день, затем по 1 мл 3 раза в неделю (всего 25 инъекций). Поскольку исследование носило наблюдательный неинтервенционный характер, врачи могли использовать по показаниям другие терапевтические подходы, в частности физиотерапевтические методы, внутрисуставное (в/с) введение ГК, назначение пероральных МДСС, в частности был рекомендован диацереин (Диафлекс®).

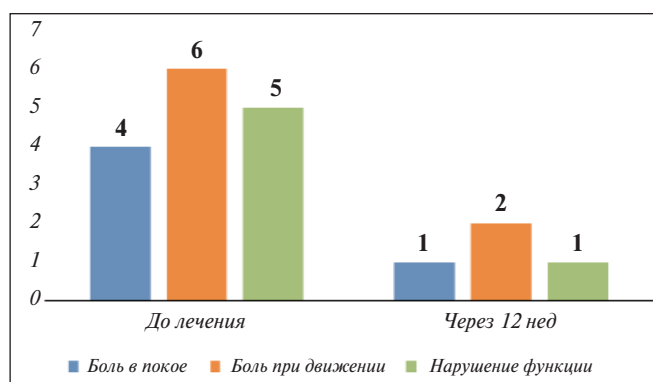


Рис. 1. Динамика боли и нарушения функции (ЧРШ 0–10) на фоне лечения ГПК (n=2955; 12 нед)

Fig. 1. The dynamics of pain and functional disorders (NRS scores of 0–10) during GPC treatment (n=2955; 12 weeks)

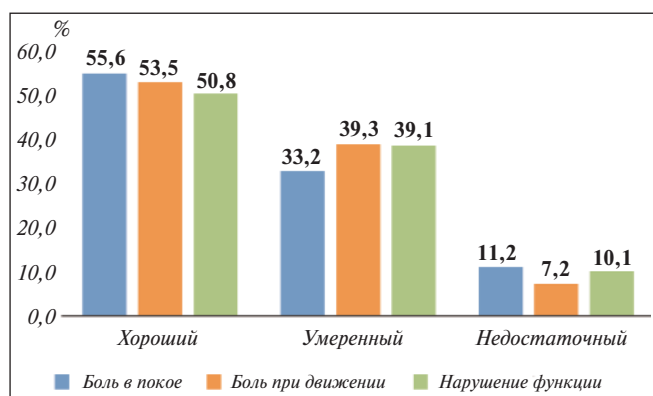


Рис. 2. Число пациентов с хорошим (>50%), умеренным (20–50%) и недостаточным (<20%) ответом на терапию

Fig. 2. The number of patients with good (>50%), moderate (20–50%), and insufficient (<20%) responses to therapy

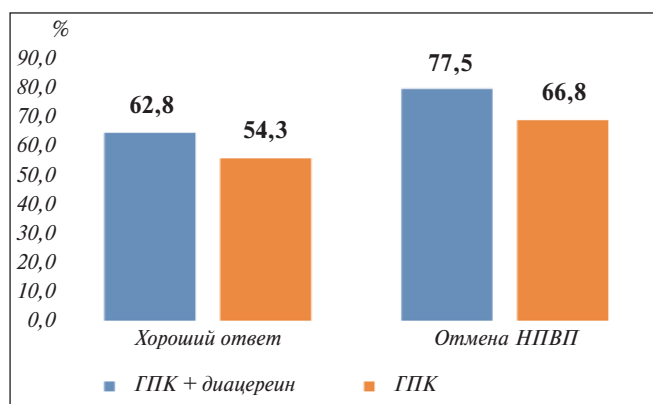


Рис. 3. Сравнение эффективности комбинации ГПК + диацереин (n=414) и монотерапии ГПК (n=2541)

Fig. 3. Comparison of the efficacy of GPC + diacerein combination (n=414) and GPC monotherapy (n=2541)

Эффективность лечения оценивали через 3 мес после первого визита (через 4 нед после завершения курса в/м инъекций ГПК): по динамике выраженности боли при движении и в покое, а также нарушения функции (по ЧРШ 0–10); по снижению частоты локальных симптомов: боли при пальпации, боли при пассивных движениях в суставах,

синовита (для коленного сустава — припухлость, положительный симптом баллотирования надколенника), энтезопатии (локальная болезненность в области прикрепления коллатеральных связок КС, в препателлярной области, в области гусиной лапки, в области *trochanter major*); по снижению потребности в НПВП.

Дополнительно определяли число пациентов с различным ответом на лечение в отношении боли в покое, при движении и нарушения функции: хороший ответ — улучшение $\geq 50\%$, умеренный — улучшение 20–50% и плохой — улучшение $< 20\%$. Также оценивали факторы, которые влияли на эффективность терапии ГПК.

Для оценки безопасности ГПК учитывали все неблагоприятные реакции (НР), возникшие в период лечения и последующего наблюдения (3 мес).

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании и анонимную обработку личной информации. Полученные данные заносили в специальную исследовательскую карту, которая заполнялась по результатам каждого законченного случая с использованием сведений, отмеченных врачом в амбулаторной карте/истории болезни. Информация из исследовательских карт стала основой для формирования единой компьютерной базы данных и проведения дальнейшего статистического анализа.

Для математической обработки данных применяли программу SPSS 17.0. Количественные показатели представлены в виде $M \pm \sigma$, при отсутствии нормального распределения признака — в виде медианы (Me), 25-го и 75-го перцентилей, качественные параметры — в виде процентного отношения. При сравнении количественных значений использован критерий Уилкоксона для связанных выборок, критерий Манна–Уитни для независимых выборок, при сравнении качественных параметров — точный тест Фишера. Оценка влияния различных факторов на возможность достижения хорошего ответа на терапию проводилась путем определения отношения шансов (ОШ) и статистической значимости различий с помощью точного теста Фишера. Различия считали значимыми при $p < 0,05$.

Результаты. Полный курс лечения ГПК закончили 98,5% пациентов (n=2911). Лечение было прервано из-за возникших аллергических реакций у 9 (0,3%) больных, еще 35 (1,2%) пациентов вышли из-под наблюдения или отказались от продолжения лечебного курса по немедицинским причинам. Помимо ГПК и НПВП, 14,0% больных принимали диацереин по 100 мг/сут, 3,3% — миорелаксанты, 15,0% получали физиотерапию. Из-за сохраняющегося или возникшего синовита КС 2,8% пациентов было выполнено в/с введение ГК.

На фоне терапии у большинства пациентов отмечалось выраженное улучшение. Так, через 12 нед лечения интенсивность боли в покое снизилась с 4 [3; 5] до 1 [0; 2], или на $74,1 \pm 28,1\%$, интенсивность боли при движении — с 6 [5; 7] до 2 [1; 3], или на $64,5 \pm 24,6\%$, функциональная недостаточность — с 5 [4; 6] до 1 [0; 3], или на $67,6 \pm 28,9\%$ (рис. 1). Более половины пациентов имели хороший ответ на терапию — уменьшение интенсивности боли в покое, боли при движении и функциональных нарушений $\geq 50\%$ от исходного уровня (рис. 2). Через 12 нед число больных с синовитом КС снизилось с 40,0 до 2,7% ($p < 0,001$), с болезненностью при пальпации или пассивных движениях в пораженных суставах — с 85,7 до 8,8% ($p < 0,001$), с признака-

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ / ORIGINAL INVESTIGATIONS

ми энтезита — с 41,5 до 4,5% ($p < 0,001$). Существенное улучшение, которое наблюдалось у большинства пациентов, привело к значительному снижению потребности в НПВП: через 12 нед 68,1% больных прекратили прием этих препаратов.

Комбинированное лечение ГПК и диацереином оказалось более эффективным, чем монотерапия ГПК (рис. 3). Вероятность хорошего ответа (уменьшение боли при движении $\geq 50\%$) при использовании комбинации этих препаратов была значительно выше: ОШ — 1,418 (95% ДИ 1,145–1,757), $p < 0,001$.

Применение физиотерапевтических методов и лечебной физкультуры (точный характер использованных методик не уточнялся) не влияло на результаты лечения.

Эффективность лечения не различалась у больных ОА КС и ОА ТБС — хороший ответ на терапию ($\geq 50\%$ уменьшение боли при движении) зафиксирован у 58,5 и 57,5% пациентов соответственно ($p = 0,723$), однако при ГОА результат лечения был хуже — хороший ответ получен лишь в 48,8% случаев ($p < 0,001$ по сравнению с ОА КС и $p = 0,002$ по сравнению с ОА ТБС). Аналогично снижение потребности в НПВП статистически значимо не различалось при ОА КС и ОА ТБС — 71,8 и 67,9% пациентов ($p = 0,059$), но было меньше при ГОА — 61,1% ($p < 0,001$ по сравнению с ОА КС и $p = 0,029$ по сравнению с ОА ТБС).

Переносимость терапии была хорошей. Как отмечено выше, у 9 больных развилась кожная аллергическая реакция, что стало причиной прекращения терапии ГПК. Однако мы не можем точно сказать, с чем было связано развитие аллергических реакций, поскольку все пациенты с этими НР, помимо ГПК, получали НПВП. У 11 (0,37%) пациентов наблюдалась умеренно выраженная боль в месте в/м инъекции ГПК, однако это не стало причиной прерывания лечебного курса. У 8,0% пациентов возникли НР со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) — диспепсия, изжога, запор или диарея, у 6,0% — НР со стороны ССС (преимущественно АГ). Эти НР скорее были связаны с использованием НПВП. НР со стороны ЖКТ, в зависимости от их характера, были купированы с помощью ингибиторов протонной помпы, прокинетиков или противодиарейных средств, НР со стороны ССС — назначением или коррекцией антигипертензивной терапии. Серьезных НР, угрожающих жизни пациентов и потребовавших госпитализации, не отмечено.

Мы проанализировали влияние ряда факторов, таких как пол, возраст ≥ 65 лет, избыточная масса тела (индекс массы тела, ИМТ ≥ 30 кг/м²), III–IV рентгенологическая стадия ОА по Kellgren–Lawrence, длительность болезни более 5 лет, а также наличие СД 2-го типа, на результаты применения ГПК у больных ОА. Для этого мы оценили связь частоты хорошего ответа на лечение ($\geq 50\%$ уменьшения боли при движении) при наличии и отсутствии этих факторов с показателем ОШ (табл. 2). Было установлено, что возраст ≥ 65 лет и избыточная масса тела ассоциировались с менее значимым ответом на терапию ГПК. Другие факторы не влияли на результат лечения.

Таблица 2. Факторы, влиявшие на результаты лечения (достижение $\geq 50\%$ уменьшения боли при движении) у пациентов с ОА

Table 2. Factors influencing treatment results (achieving a $\geq 50\%$ reduction in pain during movement) in OA patients

Фактор	ОШ (95% ДИ)	p
Женский пол	1,024 (0,865–1,212)	0,797
Возраст ≥ 65 лет	0,851 (0,735–0,987)	0,035
ИМТ ≥ 30 кг/м ²	0,835 (0,712–0,979)	0,028
Рентгенологическая стадия III–IV по Kellgren–Lawrence	0,920 (0,778–1,089)	0,345
Длительность ОА > 5 лет	1,039 (0,891–1,213)	0,636
СД 2-го типа	0,910 (0,760–1,090)	0,311

Обсуждение. Согласно полученным данным, ГПК оказался эффективным при ОА любой локализации: ОА КС, ОА ТБС и ГОА. Подавляющее большинство пациентов имели хороший или умеренный ответ на лечение, причем интенсивность боли в суставах (как при движении, так и в покое), а также выраженность функциональных нарушений снизились в среднем более чем на 60% по сравнению с исходным уровнем. Благоприятный эффект терапии подтверждает и уменьшение локальных симптомов (синовита КС, локальной болезненности, признаков энтезита), а также существенное снижение потребности в НПВП. Важно отметить, что в в/с инъекциях ГК (которые могут рассматриваться как своеобразный маркер неэффективности терапии) нуждались лишь 2,8% пациентов.

Конечно, данные открытых наблюдательных исследований, к числу которых относится ГЛАДИОЛУС, следует рассматривать с определенными ограничениями. Клинические испытания, основанные на открытом дизайне, обычно демонстрируют лучшие результаты, чем работы, спланированные с соблюдением положений доказательной медицины, — двойные слепые рандомизированные контролируемые исследования (РКИ) [20–22]. В то же время имеется достаточно обширная доказательная база эффективности ГПК при ОА, которая подтверждает наши результаты. Недавно мы провели обзор международных и российских исследований, в которых оценивались эффект и безопасность этого лекарственного средства [19]. Так, имеется пять РКИ длительностью от 12 мес до 16 лет ($n = 836$), в которых сравнивалось действие ГПК и плацебо в отношении боли, функции и общего состояния здоровья у больных ОА КС и ОА ТБС [23–27]. В трех из этих работ было показано статистически достоверное преимущество ГПК по влиянию на основные симптомы ОА. В нашей стране было проведено четыре открытых клинических исследования эффективности ГПК при ОА КС и НБС продолжительностью от 3 мес до 3 лет ($n = 353$), в которых также показано благоприятное симптоматическое действие ГПК [28–31].

Важным результатом нашей работы можно считать подтверждение хорошей переносимости ГПК в реальной клинической практике. При использовании этого препарата было отмечено всего 0,3% случаев аллергических реакций, причем точно установить их связь с применением ГПК (учитывая прием других лекарственных средств) не представляется возможным. При этом локальная НР — умеренно выраженная боль в области инъекции — была отмечена

лишь у 0,37% пациентов. Следует учесть, что за время исследования ГЛАДИОЛУС 2911 пациентов, закончивших полный курс терапии ГПК, суммарно получили 72 775 в/м инъекций.

Хорошая локальная переносимость является принципиальным достоинством ГПК. По данным производителя препарата, к 1989 г. ГПК ежегодно использовали до 1 млн пациентов в мире. Частота НР, в основном локальных, не превышала 3–4 случаев на 100 тыс. пациентов в год. Серьезные осложнения не отмечались даже на фоне многолетнего повторного применения курсов ГПК [32]. Например, V. Rejholes и M. Kralova [26] при наблюдении в течение 16 лет когорты из 112 больных ОА ТБС, регулярно получавших ГПК, не зафиксировали ни одного осложнения, которое можно было бы связать с инъекциями этого препарата. Интересно, что каждый пациент в этом исследовании в среднем получил 700 в/м инъекций, а общее число инъекций в основной группе составило около 80 тыс. Авторы указали, что за все время не наблюдали ни одного случая прерывания лечения Румалоном из-за непереносимости (субъективной или объективной) [26].

В 5-летнем РКИ, проведенном K. Pavelka и соавт. [27], в котором принимало участие 394 пациента, частота НР при использовании ГПК была ниже, чем при назначении плацебо (в/м инъекции физиологического раствора). При этом суммарное число в/м инъекций ГПК в группе активной терапии составило около 27 тыс. Общее число местных НР при использовании ГПК было равно 8, плацебо – 10; болезненность в области инъекции отмечена в 5 и 19 случаях соответственно, т. е. почти в 4 раза чаще при применении плацебо.

В нашем исследовании тоже редко наблюдались системные НР со стороны ЖКТ (8%) и ССС (6%). Этот факт представляется особенно важным, учитывая, что большинство пациентов имели коморбидные заболевания и исходно принимали НПВП. По-видимому, благоприятное действие на переносимость терапии оказало значительное снижение потребности в НПВП, прием которых является основной причиной развития серьезных лекарственных НР при ОА [33].

Полученные нами данные показали, что комбинированная терапия (в/м инъекции ГПК + пероральный прием диацереина) существенно улучшает результаты лечения: в этой группе число больных с уменьшением боли при движении $\geq 50\%$ составило 62,8%. Это может объясняться тем, что ГПК и диацереин имеют различные механизмы действия и способны взаимно потенцировать клинический эффект [34–37]. Представляется, что данное обстоятельство может

быть полезно для оптимизации тактики лечения ОА. Но, без сомнений, требуются специальные клинические исследования для подтверждения целесообразности совместного применения ГПК и диацереина.

Результаты применения ГПК не различались у больных ОА КС и ОА ТБС, но были менее успешными при ГОА. Это может быть связано с более тяжелым течением данной формы ОА, которая характеризуется поражением суставов различных групп, выраженной энтезопатией, множественными источниками болевых ощущений и быстрыми темпами прогрессирования структурных изменений [38–40].

Проведенный анализ продемонстрировал, что пожилой возраст и избыточная масса тела ассоциируются с меньшей эффективностью терапии ГПК. Негативное влияние пожилого возраста может быть вызвано тем, что пациенты старшей возрастной группы дольше страдают ОА и имеют более выраженные структурные изменения пораженных суставов. В то же время с возрастом отчетливо замедляются репаративные процессы и нарушается регуляция локального воспаления, ассоциированного с механическим стрессом. Суммарное влияние этих факторов способно снизить эффективность терапии ОА [41, 42]. Хорошо известна также негативная роль избыточной массы тела в развитии и прогрессировании ОА. Здесь имеют значение и повышение механической нагрузки на пораженные суставы, и метаболические нарушения, связанные с гиперпродукцией адипокинов и системной воспалительной активностью. Вероятно, общее воздействие данных патологических механизмов может поддерживать обострение ОА и уменьшать действенность терапевтических мероприятий [43, 44].

Заключение. Таким образом, применение ГПК позволяет успешно контролировать основные клинические проявления ОА различной локализации. ГПК отличается хорошей переносимостью в реальной клинической практике, в том числе у больных с серьезными коморбидными заболеваниями. Использование ГПК существенно снижает потребность в НПВП, а значит, уменьшает риск развития угрожающих НР со стороны ЖКТ, ССС и почек, характерных для этих препаратов. Комбинация ГПК и диацереина может быть более эффективна, чем монотерапия ГПК, что позволяет рассматривать сочетанное использование этих препаратов как способ повышения эффективности лечения при более тяжелом, прогрессирующем течении ОА. Необходимы новые, хорошо организованные клинические исследования для уточнения терапевтического потенциала ГПК (в том числе в комбинации с диацереином) в комплексной терапии ОА.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Лила АМ, Алексеева ЛИ, Таскина ЕА. Современные подходы к терапии остеоартрита с учетом обновленных международных рекомендаций. Русский медицинский журнал. 2019;(11):48–52. [Lila AM, Alekseeva LI, Taskina EA. Modern approaches to osteoarthritis therapy taking into account updated international recommendations. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2019;(11):48–52. (In Russ.)].
2. Abramoff B, Caldera FE. Osteoarthritis: Pathology, Diagnosis, and Treatment Options. *Med Clin North Am*. 2020 Mar;104(2):293–311. doi: 10.1016/j.mcna.2019.10.007. Epub 2019 Dec 18.
3. Swain S, Sarmanova A, Mallen C, et al. Trends in incidence and prevalence of osteoarthritis in the United Kingdom: findings from the Clinical Practice Research Datalink (CPRD). *Osteoarthritis Cartilage*. 2020 Mar 14. pii: S1063-4584(20)30918-3. doi: 10.1016/j.joca.2020.03.004. [Epub ahead of print]
4. James SL, Abate D, Abate KH, et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. GBD 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. *Lancet*. 2018 Nov 10;392(10159):1789–858. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32279-7. Epub 2018 Nov 8.
5. Schmidt CO, Günther KP, Goronzy J, et al. Frequencies of musculoskeletal symp-

- toms and disorders in the population-based German National Cohort (GNC). *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*. 2020 Apr;63(4):415-25. doi: 10.1007/s00103-020-03110-1
6. Галушко ЕА, Насонов ЕЛ. Распространенность ревматических заболеваний в России. Альманах клинической медицины. 2018;(1):32-9. [Galushko EA, Nasonov EL. Prevalence of rheumatic diseases in Russia. *Al'manakh klinicheskoi meditsiny*. 2018;(1):32-9. (In Russ.)].
7. Hawker GA. Osteoarthritis is a serious disease. *Clin Exp Rheumatol*. 2019 Sep-Oct;37 Suppl 120(5):3-6. Epub 2019 Oct 14.
8. Mendy A, Park J, Vieira ER. Osteoarthritis and risk of mortality in the USA: a population-based cohort study. *Int J Epidemiol*. 2018 Dec 1;47(6):1821-9. doi: 10.1093/ije/dyy187
9. Liu Q, Niu J, Li H, et al. Knee Symptomatic Osteoarthritis, Walking Disability, NSAIDs Use and All-cause Mortality: Population-based Wuchuan Osteoarthritis Study. *Sci Rep*. 2017 Jun 12;7(1):3309. doi: 10.1038/s41598-017-03110-3
10. Hawker GA, Croxford R, Bierman AS, et al. All-cause mortality and serious cardiovascular events in people with hip and knee osteoarthritis: a population based cohort study. *PLoS One*. 2014 Mar 7;9(3):e91286. doi: 10.1371/journal.pone.0091286. eCollection 2014.
11. Chow YY, Chin KY. The Role of Inflammation in the Pathogenesis of Osteoarthritis. *Mediators Inflamm*. 2020 Mar 3;2020:8293921. doi: 10.1155/2020/8293921. eCollection 2020.
12. Ghouri A, Conaghan PG. Prospects for Therapies in Osteoarthritis. *Calcif Tissue Int*. 2020 Feb 13. doi: 10.1007/s00223-020-00672-9. [Epub ahead of print]
13. Bruyere O, Honvo G, Veronesi N, et al. An updated algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO). *Semin Arthritis Rheum*. 2019 Apr 30. pii: S0049-0172(19)30043-5. doi: 10.1016/j.semarthrit.2019.04.008
14. Алексеева ЛИ, Таскина ЕА, Кашеварова НГ. Остеоартрит: эпидемиология, классификация, факторы риска и прогрессирования, клиника, диагностика, лечение. Современная ревматология. 2019;13(2):9-21. [Alekseeva LI, Taskina EA, Kashevarova NG. Osteoarthritis: epidemiology, classification, risk factors, and progression, clinical presentation, diagnosis, and treatment. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2019;13(2):9-21. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2019-2-9-21
15. Насонова ВА. Диагностика и лечение больных пожилого возраста, страдающих манифестным остеоартрозом. Русский медицинский журнал. 2001;(3):157-62. [Nasonova VA. Diagnosis and treatment of elderly patients suffering from manifest osteoarthritis. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2001;(3):157-62. (In Russ.)].
16. Алексеева ЛИ, Аникин СГ, Зайцева ЕМ и др. Исследование эффективности, переносимости и безопасности препарата Хонрогарт у пациентов с остеоартрозом. Фарматека. 2013;(7):58-62. [Alekseeva LI, Anikin SG, Zaitseva EM, et al. Study of the effectiveness, tolerability and safety of the drug Chondrogard in patients with osteoarthritis. *Farmateka*. 2013;(7):58-62. (In Russ.)].
17. Имамединова ГР, Чичасова НВ. Хондроитина сульфат при заболеваниях опорно-двигательного аппарата: эффективность и безопасность с позиций доказательной медицины. Русский медицинский журнал. 2016;(22):1481-8. [Imamedinova GR, Chichasova NV. Chondroitin sulfate in diseases of the musculoskeletal system: effectiveness and safety from the standpoint of evidence-based medicine. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2016;(22):1481-8. (In Russ.)].
18. Шостак НА, Правдюк НГ, Клименко АА и др. Остеоартрит и ассоциированная патология — клиничко-патогенетические взаимосвязи. Русский медицинский журнал. 2019;(11):44-7. [Shostak NA, Pravdyuk NG, Klimenko AA, et al. Osteoarthritis and associated pathology-clinical and pathogenetic relationships. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2019;(11):44-7. (In Russ.)].
19. Каратеев АЕ. Гликозаминогликан-пептидный комплекс при лечении остеоартрита коленного и тазобедренного суставов: из прошлого в будущее. Научно-практическая ревматология. 2020;58(1):91-6. [Karateev AE. Glycosaminoglycan-peptide complex in the treatment of knee and hip osteoarthritis: from the past to the future. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2020;58(1):91-6. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2020-91-96
20. Jaillon P. Controlled randomized clinical trials. *Bull Acad Natl Med*. 2007 Apr-May;191(4-5):739-56; discussion 756-8.
21. Nahin RL, Boineau R, Khalsa PS, et al. Evidence-Based Evaluation of Complementary Health Approaches for Pain Management in the United States. *Mayo Clin Proc*. 2016 Sep;91(9):1292-306. doi: 10.1016/j.mayocp.2016.06.007
22. Garattini S, Bertele V. Benefits, benefits, once more benefits... with no risk? Stop overlooking the harms of medicines. *Eur J Clin Pharmacol*. 2018 Mar;74(3):373-5. doi: 10.1007/s00228-017-2378-0. Epub 2017 Nov 27.
23. Adler E, Wolf E, Taustein I. A double blind trial with cartilage and bone marrow extract in degenerative gonarthrosis. *Scand J Rheumatol*. 1987;16(1):6-11. doi: 10.3109/03009747009165349
24. Katona G. A clinical trial of glycosaminoglycan-peptide complex ('Rumalon') in patients with osteoarthritis of the knee. *Curr Med Res Opin*. 1987;10(9):625-33. doi: 10.1185/03007998709112416
25. Gramajo RJ, Cutroneo EJ, Fernandez DE, et al. A single-blind, placebo-controlled study of glycosaminoglycan-peptide complex ('Rumalon') in patients with osteoarthritis of the hip or knee. *Curr Med Res Opin*. 1989;11(6):366-73. doi: 10.1185/03007998909110137
26. Rejholec V, Kralova M. Langzeitbehandlung der Coxarthrose mit Rumalon®. *Akt Rheumatol*. 1984;(9):139-48. doi: 10.1055/s-2008-1048133
27. Pavelka K, Gatterova J, Gollerova V, et al. A 5-year randomized controlled, double-blind study of glycosaminoglycan polysulphuric acid complex (Rumalon) as a structure modifying therapy in osteoarthritis of the hip and knee. *Osteoarthritis Cartilage*. 2000 Sep;8(5):335-42. doi: 10.1053/joca.1999.0307
28. Алексеева ЛИ, Карякин АН, Смирнов АВ, Беневоленская ЛИ. Применение Румалона при гонартрозе. Терапевтический архив. 1997;(5):64-6. [Alekseeva LI, Karyakin AN, Smirnov AV, Benevolenskaya LI. Use of Rumalon in gonarthrosis. *Terapevticheskii arkhiv*. 1997;(5):64-6. (In Russ.)].
29. Алексеева ЛИ, Бельская ГН, Каракулова ЮВ и др. Возможности патогенетического лечения хронической боли в спине. Manage Pain. 2018;(2):3-7. [Alekseeva LI, Bel'skaya GN, Karakulova YuV, et al. Possibilities of pathogenetic treatment of chronic back pain. *Manage Pain*. 2018;(2):3-7. (In Russ.)].
30. Наумов АВ, Ткачева ОН, Котовская ЮВ, Ховасова НО. Эффективность и безопасность гликозаминогликан-пептидного комплекса в терапии обострений хронической боли при остеоартрите коленных суставов у коморбидных больных (результаты наблюдательной программы ДАРТС). Лечащий врач. 2018;(7):2-7. [Naumov AV, Tkacheva ON, Kotovskaya YuV, Khovasova NO. Efficacy and safety of glycosaminoglycan-peptide complex in the treatment of exacerbations of chronic pain in osteoarthritis of the knee joints in comorbid patients (results of the observational DARTS program). *Lechashchii vrach*. 2018;(7):2-7. (In Russ.)].
31. Каратеев АЕ, Алексеева ЛИ, Лиля АМ и др. Терапевтический потенциал инъекционной формы гликозаминогликан-пептидного комплекса при лечении остеоартрита коленного сустава по результатам исследования ПРИМУЛА (Применение Румалона при Исходно Малом Успехе в Лечение остеоАртрита): дополненные данные. Consilium Medicum. 2018;20(9):51-7. [Karateev AE, Alekseeva LI, Lila AM, et al. Therapeutic potential of the injectable form

- of glycosaminoglycan-peptide complex in the treatment of knee osteoarthritis based on the results of the PRIMULA study (the use of Rumalon with Initially Low Success in the Treatment of osteoarthritis): updated data. *Consilium Medicum*. 2018;20(9):51-7. (In Russ.).
32. Schacht E, Roetz R. Answer: Nephrotic syndrome after injections of bovine cartilage and marrow extract. *Lancet*. 1989 Apr 29; 1(8644):963.
33. Cooper C, Chapurlat R, Al-Daghri N, et al. Safety of Oral Non-Selective Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs in Osteoarthritis: What Does the Literature Say? *Drugs Aging*. 2019 Apr;36(Suppl 1):15-24. doi: 10.1007/s40266-019-00660-1
34. Klein R, Becker EW, Berg PA, Bernau A. Immunomodulatory properties of rumalon, a glycosaminoglycan peptide complex, in patients with osteoarthritis: activation of T helper cell type 2 cytokines and antigen-specific IgG4 antigen-specific IgG4 antibodies. *J Rheumatol*. 2000 Feb;27(2):448-54.
35. Dean D, Muniz O, Rodriguez I, et al. Amelioration of lapine osteoarthritis by treatment with glycosaminoglycan-peptide association complex (Rumalon). *Arthritis Rheum*. 1991 Mar;34(3):304-13.
36. Steinecker-Frohnwieser B, Kaltenegger H, Weigl L, et al. Pharmacological treatment with diacerein combined with mechanical stimulation affects the expression of growth factors in human chondrocytes. *Biochem Biophys Res*. 2017 Jul 1;11:154-60. doi: 10.1016/j.bbrep.2017.06.006. eCollection 2017 Sep.
37. Da Silva MD, Cidral-Filho FJ, Winkelmann-Duarte EC, et al. Diacerein reduces joint damage, pain behavior and inhibits transient receptor potential vanilloid 1, matrix metalloproteinase and glial cells in rat spinal cord. *Int J Rheum Dis*. 2017 Oct; 20(10):1337-49. doi: 10.1111/1756-185X.12741. Epub 2015 Oct 20.
38. Nelson AE, Smith MW, Golightly YM, Jordan JM. «Generalized osteoarthritis»: a systematic review. *Semin Arthritis Rheum*. 2014 Jun;43(6):713-20. doi: 10.1016/j.semarthrit.2013.12.007. Epub 2013 Dec 31.
39. Cooke TD. Pathogenetic mechanisms in polyarticular osteoarthritis. *Clin Rheum Dis*. 1985 Aug;11(2):203-38.
40. McGonagle D, Tan AL, Grainger AJ, Benjamin M. Heberden's nodes and what Heberden could not see: the pivotal role of ligaments in the pathogenesis of early nodal osteoarthritis and beyond. *Rheumatology* (Oxford). 2008 Sep;47(9):1278-85. doi: 10.1093/rheumatology/ken093. Epub 2008 Apr 4.
41. Nawai A, Leveille SG, Shmerling RH, et al. Pain severity and pharmacologic pain management among community-living older adults: the MOBILIZE Boston study. *Aging Clin Exp Res*. 2017 Dec;29(6):1139-47. doi: 10.1007/s40520-016-0700-9. Epub 2017 Feb 21.
42. Larsson C, Hansson EE, Sundquist K, Jakobsson U. Chronic pain in older adults: prevalence, incidence, and risk factors. *Scand J Rheumatol*. 2017 Jul;46(4):317-25. doi: 10.1080/03009742.2016.1218543. Epub 2016 Nov 25.
43. Courties A, Gualillo O, Berenbaum F, Sellam J. Metabolic stress-induced joint inflammation and osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2015 Nov;23(11):1955-65. doi: 10.1016/j.joca.2015.05.016. Epub 2015 May 30.
44. Belluzzi E, El Hadi H, Granzotto M, et al. Systemic and Local Adipose Tissue in Knee Osteoarthritis. *J Cell Physiol*. 2017 Aug; 232(8):1971-1978. doi: 10.1002/jcp.25716. Epub 2017 Mar 3.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

20.03.2020/22.04.2020/25.04.2020

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья спонсируется компанией Rompharm Company. Спонсор участвовал в разработке проекта исследования и поддержке исследовательской программы, а также принятии решения о представлении статьи для публикации. Конфликт интересов не повлиял на результаты исследования. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

This article has been supported by Rompharm Company. The sponsor has participated in the development of the investigation project and supported the investigation program, as well as in the decision to submit the article for publication. The conflict of interest has not affected the results of the investigation. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Алексеева Л.И. <https://orcid.org/0000-0001-7017-0898>

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

Погожева Е.Ю. <https://orcid.org/0000-0001-5103-5447>

Амирджанова В.Н. <https://orcid.org/0000-0001-5382-6357>

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

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

Благодарности.

Авторы выражают благодарность всем участникам исследования:

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ / ORIGINAL INVESTIGATIONS

Тимушев А.А.	Ярославль, МЦ «Альфа»
Кушнерчук В.Н.	Ярославль, Ярославская областная клиническая больница, поликлиника
Маценко Л.В.	Ярославль, Областная поликлиника
Белова Е.В.	Ярославль, Клиническая больница № 8, поликлиника № 1
Абу Дан М.Ф.	Липецк, ГУЗ «Липецкая городская поликлиника №2»
Денисов И.Е.	Липецк, ГУЗ «Липецкая городская поликлиника №7»
Кияева О.А.	Липецк, ГУЗ «Липецкая городская поликлиника №1»
Киркова О.А.	Рязань, МСЧ МВД России по Рязанской области
Иешкина С.С.	Рязань, Поликлиника Рязанского областного клинического кардиологического диспансера
Борисенко А.С.	Рязань, Поликлиника №12
Комарова Н.А.	Тамбов, ГКБ им. Архиепископа Луки
Петрухин А.Н.	Котовск, ЦРБ
Пузанова Ю.Ю.	Тамбов, Поликлиника №6
Сизов М.Н.	Кохма, ОБУЗ ИО «Кохомская городская больница», поликлиника
Клетиков В.А.	Иваново, Поликлиника №2
Горев А.А.	Иваново, Поликлиника №2
Калинкина И.В.	Владимир, Поликлиника №5
Галышева Ю.А.	Иркутск, Поликлиника №9
Рачинская З.В.	Иркутск, Поликлиника РЖД
Осипок Н.В.	Иркутск, Поликлиника РЖД
Коржавина Л.А.	Омск, Кардиодиспансер
Коншу Н.В.	Омск, БУЗОО «Областная клиническая больница»
Погонченкова Д.А.	Томск, Поликлиника №3
Мозгалина О.В.	Томск, Консультативно-диагностический центр №1
Романов Т.А.	Томск, Тимирязевская ЦРБ
Истранен И.А.	Новосибирск, Городской центр клинической иммунологии, Городская клиническая поликлиника №1
Насонова О.Л.	Новосибирск, ГБУЗ НСО «Городская клиническая поликлиника №20»
Прозоров А.С.	Новосибирск, Госпиталь №3
Шемет В.Д.	Новосибирск, Городская поликлиника №29
Ховякова О.В.	Новосибирск, Городская поликлиника №21
Щитова Т.Т.	Красноярск, Межрайонная больница №2
Давиденко А.А.	Красноярск, Городская поликлиника №7
Борголова А.Н.	Улан-Уде, Городская поликлиника №21
Чукаев С.А.	Барнаул, Поликлиника РЖД
Кузнецова Н.В.	Барнаул, Городская поликлиника №11
Бубликов Д.С.	Барнаул, Городская поликлиника №1
Четверня Л.В.	Новокузнецк, Консультативно-диагностическая поликлиника ГКБ №1
Волкова О.В.	Уфа, Республиканский клинический госпиталь ветеранов войн
Юшков И.Н.	Уфа, ГКБ №13
Хисамутдинова Э.А.	Уфа, Республиканский клинический госпиталь ветеранов войн
Ирназарова Г.А.	Уфа, ГБУЗ РБ «Поликлиника №32»
Мазлина Н.А.	Пермь, ГБУЗ ПК «Городская клиническая поликлиника №5», поликлиника №1
Мирончева А.И.	Оренбург, ГКБ №1
Миронова Н.В.	Оренбург, ГКБ №5
Бобрикова Д.А.	Тюмень, ГБУЗ ТО «Областная клиническая больница №1»
Шайсултанова Г.В.	Сургут, БУ ХМАО-Югры «Сургутская городская клиническая поликлиника №4»
Мутаева А.Т.	Сургут, БУ ХМАО-Югры «Сургутская городская клиническая поликлиника №3»
Иванова А.Н.	Санкт-Петербург, Пб ГБУЗ «Городская поликлиника №109», поликлиническое отделение №123
Бабенкова Л.Н.	Ломоносов, Городская поликлиника №122
Татьянченко А.Н.	Калининград, Поликлиника РЖД
Салимова М.М.	Санкт-Петербург, ГУЗ «Городская поликлиника №96»
Иванченко О.Л.	Архангельск, поликлиника Водников
Окере Э.У.	Архангельск, ГБУЗ ОА «Архангельская городская клиническая больница №4»
Новожилова И.А.	Вологда, БУЗ ВО «Вологодская поликлиника ГП №1»
Ширнин И.И.	Санкт-Петербург, Николаевская больница
Эрдынеева М.Э.	Санкт-Петербург, ГБУЗ «Городская поликлиника №21»

Кузовлев А.В.	Санкт-Петербург, ГБУЗ «Городская поликлиника №21»
Остроухова Н.В.	Санкт-Петербург, ГБУЗ «Городская поликлиника №107», поликлиническое отделение №103
Качалова И.Ю.	Токсово, ГБУЗ ЛО «Токсовская межрайонная больница»
Базевич Я.Л.	Брянск, Брянская областная клиническая больница»
Каманин В.Н.	Брянск, Брянская областная клиническая больница»
Пронина Г.Е.	Брянск, Брянская областная клиническая больница»
Колмагорова Н.Н.	Калуга, ГБУЗ КО «Калужская городская клиническая больница №5»
Хрей Л.Я.	Калуга, ГБУЗ КО «Калужская городская клиническая больница №4»
Гафоров М.Г.	Калуга, ГБУЗ КО «Городская поликлиника»
Лебедева Е.В.	Воронеж, городская поликлиника №3
Мухина Н.А.	Воронеж, Воронежский Областной клинический консультативно-диагностический центр
Чернышова Н.Ю.	Воронеж Городская поликлиника №20
Широкая М.А.	Белгород, ПК ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет»
Тома А.В.	Белгород, МЦ «Женское здоровье»
Матвейченко Е.Л.	Белгород, Городская поликлиника №4
Афанасьева М.А.	Москва, КДЦ «МЕДСИ» на Красной Пресне
Беленький Д.А.	Москва, городская поликлиника №144
Кривенко Е.В.	Московская область, п. Томилино, Поликлиника №2
Громова Н.С.	Москва, Городская поликлиника №195, филиал 2
Мусаев М.М.	Москва, Городская поликлиника №102, филиал 3
Макмедов Т.А.	Москва, Городская поликлиника №8, филиал 2
Шабаловская Т.А.	Москва, Поликлиника МИД
Клименко И.С.	Московская область, Одинцово, МЦ «МедЛюкс»
Сельяхова С.Ю.	Москва, Городская поликлиника №6, филиал 2
Надопта И.Н.	Москва, Городская поликлиника №6, филиал 4
Селезнёва Н.Г.	Москва, Городская поликлиника №166
Горобец Г.В.	Москва, Городская поликлиника №2
Амстиславская Н.В.	Москва, Городская поликлиника №66
Скопинцева А.П.	Москва, клиника «Будь здоров» на Сретенке
Камбарова А.Д.	Москва, Консультационно-диагностический центр ГКБ №15
Чайка Е.Ю.	Москва, КДЦ «МЕДСИ» на Красной Пресне
Никитина В.В.	Москва, КДЦ «МЕДСИ» на Пречистенке
Белова Н.Ю.	Москва, ФГБУ «9 лечебно-диагностический центр» МО РФ
Сниткина Н.А.	Москва, Городская поликлиника №6, филиал 2
Мардашин А.З.	Казань, Городской ревматологический центр ГБ №7
Марданов М.Н.	Казань, Поликлиника ГБ №11
Абдулхаков А.А.	Казань, МЦ «Фортуна-Мед»
Латыпова Г.Р.	Казань, МЦ «АРТУС»
Муллагалиева Э.Т.	Казань, филиал Городской поликлиники №20
Телешева Э.А.	Набережные Челны, Поликлиника №7
Давлетшин И.И.	Набережные Челны, Поликлиника №9
Горбунова И.В.	Нижний Новгород, Поликлиника Городской больницы №37
Польдина О.В.	Нижний Новгород, Ревматологический центр
Щербинина Е.В.	Нижний Новгород, Приволжский окружной медицинский центр, Клиническая больница №1
Тукмачева А.А.	Ижевск, Поликлиника Республиканского клинко-диагностического центра
Багаутдинова З.Р.	Ижевск, Поликлиника Республиканского клинко-диагностического центра
Новикова О.М.	Ижевск, Поликлиника МСЧ №5
Хохрина Т.П.	Киров, МЦ «Лайт»
Логинова С.Л.	Вятские Поляны, Поликлиника ЦРБ
Архипова А.В.	Чебоксары, Республиканская клиническая больница
Егоров А.Ю.	Чебоксары, Центральная городская больница
Синцева К.С.	Пенза, КДЦ им. Бурденко
Шагалина Е.И.	Пенза, КДЦ им. Бурденко
Чебыкина О.В.	Самара, Городская поликлиника №10
Шафиева И.А.	Самара, Клиники Самарского государственного медицинского университета
Чепенко А.В.	Самара, Городская поликлиника №1

Дмитриева В.С.	Ульяновск, Городская поликлиника №6
Бубнов В.И.	Ульяновск, МЦ «Панацея»
Арушанян А.К.	Саратов, Городская поликлиника №15
Христианов Я.Д.	Саратов, МЦ «Сова», травмпункт
Бардышева Л.А.	Армавир, Городская поликлиника №1
Дзамишвили Т.З.	Краснодар, Городская поликлиника №3
Кучерявая Т.Ю.	Краснодар, Городская поликлиника №5
Яковлева Е.В.	Краснодар, Краевая клиническая больница №1
Аджиева Т.С.	Ставрополь, Городская поликлиника №3
Айбазов Р.Д.	Ставрополь, Городская поликлиника №1
Ежов С.Н.	Минеральные Воды, Поликлиника №1
Межидов Р.Ш.	Ростов-на-Дону, Городская больница №1 им. Семашко (ЦГБ)
Устинов И.О.	Ростов-на-Дону, Городская поликлиника №8
Соколов В.В.	Усть-Лабинск, МЦ «Дукина»
Шендригин И.Н.	Ставрополь, Ставропольская краевая клиническая больница
Радченко М.А.	Ставрополь, Ставропольская краевая клиническая больница
Коноков А.В.	Ессентуки, Городская поликлиника №1
Родикова В.В.	ст. Незлобная, ГБУЗ «Незлобненская районная больница»
Захарова Н.Н.	Новороссийск, КМЦ
Чвамания М.О.	Ростов-на-Дону, Консультативно-диагностический центр
Сюрик Е.В.	Азов, Центральная городская больница
Коломытцева С.А.	Волгоград, Медицинский клинический центр ФМБА России
Семенова Э.Н.	Волгоград, Городская поликлиника №24
Абжалилов Ф.М.	Астрахань, ОАО «Новая Поликлиника — Астрахань»
Насыров Э.М.	Астрахань, Диагностический центр Александрo-Мариинской областной клинической больницы
Отмуратова Ф.Г.	Симферополь, Городская поликлиника №4
Жарова О.Б.	Новоуральск, ФГБУЗ ЦМСЧ №31 ФМБА России
Мамаев В.В.	Екатеринбург, МАУ Центральная городская больница № 20, поликлиническое отделение №3
Лодейщикова О.М.	Полевской, ГАУЗ СО «Полевская центральная городская больница», поликлиника №1
Бетина О.П.	Екатеринбург, МАУ «Городская клиническая больница №14», поликлиника
Андреева В.Л.	Екатеринбург, МАУ «Городская клиническая больница №14», поликлиника
Топчуж Т.Ж.	Екатеринбург, МАУ «Центральная городская клиническая больница №23», поликлиника

Остеопороз и саркопения у женщин с ревматоидным артритом

Добровольская О.В., Феклистов А.Ю., Ефремова А.О., Торопцова Н.В.,
Никитинская О.А., Демин Н.В.

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

Цель исследования — оценка состояния минеральной плотности кости (МПК), частоты остеопороза (ОП) и саркопении (СП) у женщин, страдающих ревматоидным артритом (РА).

Пациенты и методы. Обследована 81 женщина (средний возраст $59,0 \pm 8,1$ года) с достоверным диагнозом РА. Проводились следующие исследования: опрос по специальной анкете; тесты для оценки функционального состояния мышц, включая определение их силы; двуэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия аксиального скелета и всего тела.

Результаты и обсуждение. СП по критериям EWGSOP2 диагностирована у 20 (24,7%), ОП — у 24 (29,6%) и остеопения — у 39 (48,2%) пациенток. ОП у пациенток с СП встречался в 35,0%, а без СП — в 27,9% случаев ($p > 0,05$). МПК в шейке бедра и в проксимальном отделе бедра в целом была значимо меньше при наличии СП, чем без СП ($p = 0,0006$ и $p = 0,0061$ соответственно). Частота падений у пациенток с СП была значимо выше, чем в группе без СП ($p = 0,028$). Вероятность основных остеопоротических переломов и переломов бедра, рассчитанная по алгоритму FRAX®, у лиц с СП была больше, чем в группе без СП ($p = 0,041$ и $p = 0,033$ соответственно). Выявлены позитивные корреляции МПК с индексом массы тела, аппендикулярной мышечной массой, аппендикулярным мышечным индексом, силой кисти, окружностью плеча, содержанием кальция, креатинина и мочевой кислоты в сыворотке крови и негативные — с возрастом, продолжительностью постменопаузы и длительностью РА.

Заключение. ОП и СП являются частыми осложнениями РА, повышающими риск падений и переломов.

Ключевые слова: ревматоидный артрит; саркопения; остеопороз; МПК; FRAX®.

Контакты: Наталья Владимировна Торопцова; torop@irramn.ru

Для ссылки: Добровольская ОВ, Феклистов АЮ, Ефремова АО и др. Остеопороз и саркопения у женщин с ревматоидным артритом. Современная ревматология. 2020;14(2):84–89. DOI: 10.14412/1996-7012-2020-2-84-89

Osteoporosis and sarcopenia in women with rheumatoid arthritis *Dobrovolskaya O.V., Feklistov A.Yu., Efremova A.O., Toroptsova N.V.,* *Nikitinskaya O.A., Demin N.V.*

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

Objective: to assess bone mineral density (BMD) and the incidence of osteoporosis (OP) and sarcopenia (SP) in women suffering from rheumatoid arthritis (RA).

Patients and methods. Eighty-one women (mean age, 59.0 ± 8.1 years) with a reliable diagnosis of RA were examined. The women underwent the following studies: a survey using a special questionnaire; tests to measure the functional status of muscles, including those to determine their strength; as well as dual-energy X-ray absorptiometry of the axial skeleton and whole body.

Results and discussion. According to the EWGSOP2 criteria, 20 (24.7%) female patients were diagnosed with SP, 24 (29.6%) had OP, and 39 (48.2%) had osteopenia. OP in female patients with and without SP occurred in 35.0 and 27.9% of cases, respectively ($p > 0.05$). BMD in the femoral neck and in the proximal femur as a whole was significantly lower in the presence of SP than in its absence ($p = 0.0006$ and $p = 0.0061$, respectively). The frequency of falls was significantly higher in the female patients with SP than in those without SP ($p = 0.028$). The major osteoporotic and hip fracture probabilities calculated according to the FRAX® algorithm was higher in the patients with SP than in those without SP ($p = 0.041$ and $p = 0.033$, respectively). There were positive correlations of BMD with body mass index, appendicular muscle mass, appendicular muscle index, hand strength, shoulder circumference, and the serum levels of calcium, creatinine and uric acid, as well as negative correlations with age, postmenopausal length, and RA duration.

Conclusion. OP and SP are common RA complications that increase the risk of falls and fractures.

Keywords: rheumatoid arthritis; sarcopenia; osteoporosis; BMD; FRAX®.

Contact: Natalia Vladimirovna Toroptsova; torop@irramn.ru

For reference: Dobrovolskaya OV, Feklistov AYU, Efremova AO, et al. Osteoporosis and sarcopenia in women with rheumatoid arthritis. Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal. 2020;14(2):84–89. DOI: 10.14412/1996-7012-2020-2-84-89

Ревматоидный артрит (РА) — аутоиммунное ревматическое заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся хроническим эрозивным артритом и системным поражением внутренних органов, приводящее к ранней инвалидизации и сокращению продолжительности жизни пациентов [1]. У лиц, страдающих РА, могут развиваться осложнения — состояния, патогенетически связанные с основным заболеванием, утяжеляющие его течение и требующие коррекции лечения. РА часто протекает на фоне ряда сопутствующих заболеваний. Кроме того, встречаются синдромы, которые не всегда можно точно определить как осложнение или сопутствующее заболевание. К ним можно отнести остеопороз (ОП) и саркопению (СП). И ОП, и СП бывают как сопутствующими заболеваниями, которые развиваются независимо от РА, так и вторичными синдромами (осложнениями РА).

ОП в связи с РА изучался на протяжении многих лет. Известно, что хроническое воспаление при РА и длительное применение глюкокортикоидов (ГК) способствуют снижению минеральной плотности кости (МПК). Доказано самостоятельное значение РА в повышении риска остеопоротических переломов, что нашло отражение в алгоритме FRAX® (Fracture Risk Assessment Tool). Несмотря на давнюю историю изучения этого вопроса, в разных исследованиях частота ОП у больных РА колеблется в широких пределах — от 11 до 59% [2, 3], что может быть связано с неоднородностью обследованных групп по возрасту, половому составу и даже с некоторыми методологическими неточностями, например с оценкой МПК у молодых лиц по Т-критерию.

СП по сравнению с ОП является более «молодой» проблемой, само понятие «саркопения» введено в клиническую практику лишь в конце 90-х годов прошлого века [4]. Частота СП у больных РА, по данным разных авторов, варьируется от 13,9 до 39,8% [5–7]. До 2019 г. для диагностики СП у лиц белой расы использовались критерии, предложенные Европейской рабочей группой по саркопении у пожилых людей, — EWGSOP (European Working Group on Sarcopenia in Older People) [8]. Эти критерии были пересмотрены, и в 2018 г. представлена их вторая редакция (EWGSOP2) [9], которая в настоящее время используется в клинической практике. Снижение мышечной силы позволяет предположить наличие у больного СП (вероятная СП), а достоверный диагноз СП можно установить только при подтверждении снижения мышечной массы с помощью инструментального исследования. Наиболее часто для этого используются биоимпедансный анализ и двуэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия (dual-energy X-ray absorptiometry, DXA). В последнем случае одновременно можно провести и диагностику ОП. Взаимосвязь СП и ОП при их одновременном присутствии у больных РА в последнее время активно изучается.

Цель исследования — оценка состояния МПК и частоты ОП и СП у женщин, страдающих РА.

Пациенты и методы. В исследование включена 81 женщина в возрасте от 40 до 75 лет с достоверным диагнозом РА, соответствующим критериям ACR/EULAR (American College of Rheumatology / European League Against Rheumatism) 2010 г. [10]. В исследование не включали пациентов с III–IV функциональным классом заболевания, асептическими некрозами костей нижних конечностей, тяжелыми сопутствующими соматическими заболеваниями, психическими и когнитивными нарушениями.

Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой»; все пациенты, вошедшие в исследование, подписали информированное согласие на участие в нем.

Пациентки были опрошены по оригинальной анкете, которая включала вопросы о социально-демографических данных, гинекологическом анамнезе, сопутствующих заболеваниях и проводимой по их поводу терапии. Функциональные нарушения оценивали по индексу HAQ (Health Assessment Questionnaire), активность РА — по DAS28 [10]. Также у всех пациенток определяли уровень СРБ и рутинные биохимические показатели сыворотки крови.

Состав тела и МПК оценивали с помощью DXA (Discovery A, Hologic, США). При исследовании состава тела рассчитывали аппендикулярную мышечную массу (АММ) — сумму мышечной массы рук и ног — и аппендикулярный мышечный индекс (АМИ) — отношение АММ к значению роста в квадрате ($\text{кг}/\text{м}^2$). Также проводили тесты для оценки функционального состояния мышц, включая определение мышечной силы (кистевая динамометрия, подъем со стула 5 раз), краткий комплекс тестов для оценки физической формы, «Встань и иди», скорость ходьбы. СП диагностировали в соответствии с критериями EWGSOP2 [9]. Дальнейший анализ проводили в зависимости от наличия или отсутствия СП (группы СП+ и СП-).

МПК в соответствии с рекомендациями ВОЗ у пациенток в постменопаузе оценивали по Т-критерию (количество стандартных отклонений — СО — от среднего значения пика костной массы у молодых взрослых) в поясничном отделе позвоночника (L_{1-4}), шейке бедра (ШБ) и проксимальном отделе бедра (ПОБ): норма МПК > -1 СО, остеопения — МПК от -1 до $-2,5$ СО, ОП — МПК $\leq -2,5$ СО. У женщин в пременопаузе использовали Z-критерий, соответствующий СО относительно среднего значения для данного возраста. ОП диагностировали при Z-критерии $< -2,0$ СО. По алгоритму FRAX® рассчитан 10-летний риск переломов основных остеопоротических локализаций и отдельно 10-летний риск переломов ПОБ [11].

Статистический анализ проведен с использованием пакета программ Statistica for Windows, версия 12.0 (StatSoft Inc., США). Количественные данные анализировали на соответствие закону нормального распределения с использованием критерия Шапиро—Уилка. В зависимости от полученного результата данные представлены как среднее арифметическое ($M \pm CO$ или медиана и межквартильный интервал (Me [25-й; 75-й перцентили])). У-критерий Манна—Уитни применяли для сравнения количественных показателей двух независимых групп. Качественные показатели сравнивали с использованием критерия Фишера. Проводили корреляционный анализ по методу Спирмена. Результат считали статистически значимым при $p < 0,05$.

Результаты. Общая характеристика группы представлена в табл. 1. Больше половины пациенток (51,9%) были моложе 60 лет. Активность заболевания была высокой у 43% и умеренной у 47% обследованных. Лишь у 10% женщин индекс DAS28 соответствовал ремиссии или низкой активности РА. 40 (49,4%) пациенток принимали ГК более 3 мес, 12 (14,8%) получали генно-инженерные биологические препараты (ГИБП): 8 — ритуксимаб, 3 — этанерцепт, 1 — адалимумаб, — и 1 пациентке был назначен тофацитиниб.

По результатам тестов оценки мышечной силы 73 (90%) больных РА соответствовали критериям вероятной СП. По данным DXA всего тела, АММ в среднем составила $17,8 \pm 3,0$ кг, а АМИ — $6,9 \pm 1,2$ кг/м², при этом 20 (24,7%) пациенток имели значение АМИ, соответствующее СП по критериям EWGSOP2. Все пациентки с низким АМИ имели низкую мышечную силу, что позволило диагностировать у них достоверную СП. Пациентки с СП не отличались от женщин без СП по возрасту, в то же время длительность РА была больше в группе с СП. Индекс массы тела (ИМТ) был значимо меньше у пациенток с СП, среди которых было больше лиц с ИМТ 18–25 кг/м² ($p=0,0002$). Потребление кальция с продуктами питания было одинаковым в обеих группах ($p>0,05$). 70% пациенток с СП принимали ГК, что было значимо больше, чем среди лиц без СП ($p=0,03$), при этом кумулятивная доза ГК не различалась. Не выявлено различий между группами по показателям воспалительной активности (DAS28, СОЭ, СРБ), вместе с тем в группе с СП был значимо более высокий уровень креатинина сыворотки крови. Частота низкоэнергетических переломов в анамнезе у женщин с СП и без СП не различались, а падений в течение

Таблица 1. Общая характеристика пациенток с РА (n=81)
Table 1. General characteristics of female patients with RA (n=81)

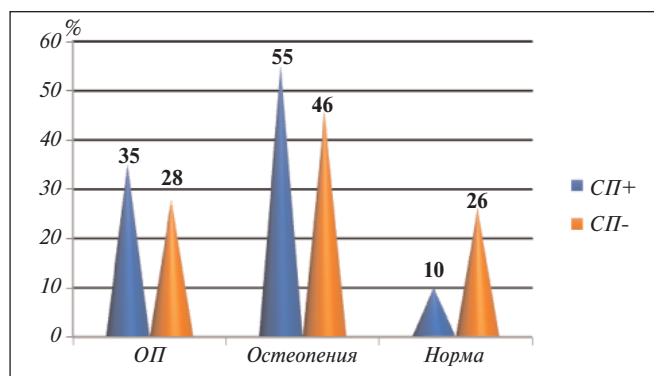
Показатель	Значение
Возраст, годы, М±СО	59,0±8,1
Число пациенток в постменопаузе, n (%)	71 (87,7)
Длительность постменопаузы, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	10 [6; 17]
Длительность РА, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	7 [3; 11]
Курят на момент исследования, n (%)	8 (9,9)
HAQ, М±СО	1,48±0,69
DAS28, М±СО	4,8±1,3
СОЭ, мм/ч, Ме [25-й; 75-й перцентили]	17 [13; 26]
СРБ, мг/л, Ме [25-й; 75-й перцентили]	12,1 [3,0; 17,1]
Прием ГК >3 мес, n (%)	40 (49,4)
Кумулятивная доза ГК (в пересчете на преднизолон), мг, Ме [25-й; 75-й перцентили]	8125 [3650; 16 420]
Терапия ГИБП, n (%)	12 (14,8)

года, предшествовавшего анкетированию, было больше у пациенток с СП (табл. 2).

Пациентки с СП значимо отличались от лиц без СП по таким показателям, как длительность заболевания, ИМТ, прием ГК, уровень креатинина.

Таблица 2. Сравнительная характеристика пациенток с СП и без СП
Table 2. Comparative characteristics of female patients with and without SP

Показатель	СП+ (n=20)	СП- (n=61)	p
Возраст, годы, М±СО	58,9±6,9	59,1±8,4	>0,05
Возраст <60 лет, n, (%)	10 (50)	32 (53)	>0,05
Длительность РА, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	13 [5; 23]	6 [1; 32]	0,004
Возраст менопаузы, годы, М±СО	47,3±4,1	48,9±4,8	>0,05
Длительность постменопаузы, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	10 [7; 18]	10 [5; 16]	>0,05
ИМТ, кг/м ² , Ме [25-й; 75-й перцентили]	24,5 [22,4; 25,8]	27,7 [25,5; 32,4]	0,0002
Суточное потребление кальция, мг, Ме [25-й; 75-й перцентили]	728,2 [475,0; 815,7]	734,1 [549,5; 968,8]	>0,05
Низкоэнергетические переломы в анамнезе, n (%)	3 (15)	10 (16)	>0,05
Падения в течение 1 года, n (%)	9 (45)	10 (16)	0,028
Повторные падения, n (%)	4 (20)	7 (11)	>0,05
Прием ГК, n (%)	14 (70)	26 (43)	0,030
Кумулятивная доза ГК (в пересчете на преднизолон), мг, Ме [25-й; 75-й перцентили]	8967,5 [3650; 16 106]	8000 [2965; 16 420]	>0,05
HAQ, М±СО	1,50±0,82	1,47±0,67	>0,05
DAS28, М±СО	4,6±1,6	4,8±1,1	>0,05
СОЭ, мм/ч, Ме [25-й; 75-й перцентили]	16 [10; 23]	18 [13; 31]	>0,05
СРБ, мг/л, Ме [25-й; 75-й перцентили]	10,5 [4,2; 17,5]	13,2 [1,9; 18,1]	>0,05
Креатинин, мкмоль/л, М±СО	67,6±13,4	60,3±13,6	0,010



Частота ОП у женщин с РА в зависимости от наличия СП
The incidence of OP in women with RA according to the presence of SP

Таблица 3. Сравнение МПК у пациенток с СП и без СП
Table 3. Comparison of BMD in female patients with and without SP

Показатель	СП+ (n=20)	СП- (n=61)	p
L _{I-IV} :			
МПК, г/см ²	0,833 [0,738; 0,995]	0,876 [0,765; 1,007]	>0,05
T-критерий	-2,0 [-2,8; -0,9]	-1,6 [-2,4; -0,4]	>0,05
ШБ:			
МПК, г/см ²	0,613 [0,540; 0,685]	0,720 [0,636; 0,802]	0,0006
T-критерий	-2,1 [-2,8; -1,5]	-1,3 [-2,0; -0,5]	0,0016
ПОБ:			
МПК, г/см ²	0,734 [0,642; 0,791]	0,788 [0,718; 0,909]	0,0061
T-критерий	-1,9 [-2,5; -1,5]	-1,3 [-1,8; -0,3]	0,0027

Примечание. Здесь и в табл. 4: данные представлены как Ме [25-й; 75-й перцентили].
Note. Here and in Table 4, the data are presented as Me [25th; 75th percentiles].

Таблица 4. 10-летняя вероятность остеопоротических переломов у женщин с РА в зависимости от наличия СП

Table 4. Ten-year probability of osteoporotic fractures in women with RA according to the presence of SP

Показатель	СП+ (n=20)	СП- (n=61)	p
10-летняя вероятность основных остеопоротических переломов, %	22,0 [17,0; 32,0]	14,0 [8,2; 23,0]	0,041
10-летняя вероятность остеопоротических переломов бедра, %	3,1 [3,0; 3,3]	0,6 [0,4; 1,6]	0,033

По результатам DXA ОП хотя бы в одной области измерения был выявлен у 22 (29,6%) больных РА, остеопения — у 39 (48,2%), норма — у 18 (22,2%), при этом у лиц с СП частота ОП была несколько больше, чем у пациенток без СП, — 35,0 и 27,9% соответственно (см. рисунок).

Сравнительный анализ абсолютных значений МПК и T-критерия продемонстрировал, что в ШБ и ПОБ у пациенток с СП они были значительно меньше, чем у лиц без СП. В области L_{I-IV} у пациенток с СП МПК также была ниже, чем у больных РА без СП, однако различия не достигали статистической значимости (табл. 3).

Для всех основных локализаций и отдельно для переломов ПОБ 10-летняя вероятность остеопоротических переломов, определенная с использованием алгоритма FRAX®, оказалась значительно выше (табл. 4).

Нами проведен корреляционный анализ для оценки взаимосвязи величины МПК с показателями, которые зна-

чительно различались у женщин с СП и без СП, а также с параметрами состава тела и некоторыми другими признаками, которые могли быть ассоциированы со снижением МПК (табл. 5).

МПК во всех областях измерения позитивно коррелировала с ИМТ, уровнем общего кальция сыворотки крови, АММ, силой сжатия правой кисти и негативно — с возрастом. При этом сила связи между МПК и возрастом была наименьшей из всех выявленных корреляций. МПК в L_{I-IV} и ШБ негативно коррелировала с длительностью постменопаузы, а для МПК L_{I-IV} и ПОБ установлена прямая связь с уровнем мочевой кислоты сыворотки крови. МПК обеих областей бедра позитивно коррелировала с АМИ, силой сжатия левой (недоминантной) кисти, окружностью правого и левого плеча. Кроме того, выявлена обратная связь МПК ПОБ с длительностью РА и прямая — с уровнем креатинина сыворотки крови.

Обсуждение. В нашем исследовании частота СП у больных РА составила 24,7%, т. е. каждая 4-я женщина имела данную патологию. И хотя мы использовали обновленные критерии СП, наши данные согласуются с результатами других авторов, которые выявляли СП у 21,0 и 25,9% больных [12, 13]. В то же время в некоторых работах частота СП была существенно выше и составляла 37,1 и 39,8% [6, 14]. Такой разброс данных связан с тем, что в предшествующих исследованиях использовались другие критерии СП или различные аппараты для определения мышечной массы, включались пациенты разного возраста, в отдельных работах — лица обоего пола [7].

Мы не обнаружили связи между СП и возрастом пациентов — она встречалась с одинаковой частотой у людей среднего (до 60 лет) и пожилого (60 лет и старше) возраста, однако в других исследованиях была продемонстрирована корреляция СП с возрастом больных РА [6, 7, 14]. Мы также не нашли корреляции между продолжительностью постменопаузы и наличием СП. В то же время пациенты с СП имели значительно более низкий ИМТ, что согласуется с данными ряда авторов [6, 13].

Мы оценили влияние длительности РА на СП и выяснили, что в нашем исследовании, как и в других работах, она была больше у женщин с СП по сравнению с лицами без СП, что может говорить о влиянии самого заболевания на состояние мышечной ткани. В то же время мы не обнаружили связи СП с показателями активности заболевания (DAS28, СОЭ, СРБ) и результатом оценки функционального статуса по НАQ. Среди женщин с СП чаще встречались лица, принимавшие ГК, однако мы не наблюдали значимых различий по кумулятивной дозе ГК в зависимости от наличия или отсутствия СП у пациенток с РА. Аналогичные результаты представлены A. Ngeuleu и соавт. [6]. У наших пациенток не было различий в использовании ГИБП при наличии и отсутствии СП, однако следует отметить, что эти препараты были

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ / ORIGINAL INVESTIGATIONS

назначены только 13 больным. Вместе с тем имеются данные, что у больных, получавших ГИБП, СП встречалась значимо реже [14].

Нет однозначного ответа на вопрос о частоте падений в зависимости от наличия СП у больных РА. В нашей группе пациенток РА с СП падения в течение года, предшествующего анкетированию, встречались в 45% случаев, в то время как в группе без СП — лишь в 16%. В работе М. Torii и соавт. [14] у лиц с СП падения регистрировались реже (26,4%), чем в нашей группе, однако при отсутствии СП частота падений (13,9%) была значимо меньше и практически совпадала с таковой у пациенток без СП в настоящем исследовании. В нашей группе различий в частоте переломов не было, а в представленном выше исследовании она была значимо больше у больных РА с СП ($p < 0,001$) [14].

ОП встречался в нашей когорте в 29,6% случаев, при этом его частота в группе с СП была несколько выше, чем без нее, однако эти различия незначимы. Одновременно МПК в ШБ и в ПОБ была значимо ниже, чем в группе без СП. В некоторых исследованиях были получены сходные результаты, продемонстрировавшие ряд ассоциаций между показателями мышечной массы и МПК. Например, Т. Mochizuki и соавт. [7] установили значимую связь между МПК в ШБ и СП. В работе С.Е. Мясоедовой и соавт. [5] АМИ позитивно коррелировал с Т-критерием в области L_{1-IV} и в ШБ, с уровнем креатинина, а негативно — с терапией ГК и риском перелома бедра по FRAX®.

Заключение. Таким образом, СП и ОП — частые осложнения РА, при этом ОП несколько чаще выявлялся у боль-

Таблица 5. Связь между МПК и отдельными показателями, влияющими на состояние костной ткани*, г

Table 5. The relationship between BMD and individual indicators affecting the state of bone tissue*, g

Показатель	L _{1-IV}	МПК ШБ	ПОБ
Возраст	-0,249	-0,285	-0,229
ИМТ	0,358	0,473	0,485
Длительность РА	—	—	-0,290
Длительность постменопаузы	-0,278	-0,308	—
Общий кальций	0,336	0,349	0,411
Креатинин	—	—	0,289
Мочевая кислота	0,409	—	0,494
АММ	0,364	0,517	0,450
АМИ	—	0,514	0,383
Сила сжатия правой кисти	0,303	0,360	0,402
Сила сжатия левой кисти	—	0,252	0,354
Окружность правого плеча	—	0,387	0,458
Окружность левого плеча	—	0,418	0,452

*Представлены показатели, продемонстрировавшие значимую связь с МПК ($p < 0,05$).

*There are indicators that demonstrate a significant association with BMD ($p < 0,05$).

ных РА с СП по сравнению с лицами без СП (35,0 и 27,9% соответственно). При наличии СП чаще происходили падения и выше был риск остеопоротических переломов по алгоритму FRAX®. Нами обнаружены ассоциации между МПК и некоторыми показателями состояния мышечной ткани, что требует продолжения исследований для выделения значимых предикторов снижения МПК и мышечной массы у больных, страдающих РА, и разработки комплексного подхода к профилактике этих осложнений.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Насонов ЕЛ, редактор. Ревматология. Российские клинические рекомендации. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2017. 464 с. [Nasonov EL, editor. *Revmatologiya. Rossiiskie klinicheskie rekomendatsii* [Rheumatology. Russian clinical guidelines]. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. 464 p.]
2. Güler-Yüksel M, Bijsterbosch J, Goekoop-Ruiterman YP, et al. Bone mineral density in patients with recently diagnosed, active rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2007 Nov;66(11):1508-12. doi: 10.1136/ard.2007.070839. Epub 2007 Apr 24.
3. Таскина ЕА, Алексеева ЛИ, Дыдыкина ИС и др. Факторы риска развития остеопороза у больных ревматоидным артритом (предварительные результаты по материалам многоцентровой программы «Остеопороз при ревматоидном артрите: диагностика, факторы риска, переломы, лечение»). Научно-практическая ревматология. 2014;52(4):393-7. [Taskina EA, Alekseeva LI, Dydykina IS, et al. Risk factors for osteoporosis in patients with rheumatoid arthritis (preliminary results according to the materials of the multicenter program «Osteoporosis in rheumatoid arthritis: diagnosis, risk factors, fractures, treatment»). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(4):393-7. (In Russ.).] doi: 10.14412/1995-4484-2014-393-397
4. Rosenberg I. Summary comments. *Am J Clin Nutr*. 1989;50:1231-3. doi: 10.1093/ajcn/50.5.1231.
5. Мясоедова СЕ, Рубцова ОА, Мясоедова ЕЕ. Композиционный состав тела и минеральная плотность кости у женщин при ревматоидном артрите. Клинист. 2016;10(3):41-4. [Myasoedova SE, Rubtsova OA, Myasoedova EE. Body composition and bone mineral density in women with rheumatoid arthritis. *Klinitsist*. 2016;10(3):41-4. (In Russ.).]
6. Ngeuleu A, Allali F, Medrara L, et al. Sarcopenia in rheumatoid arthritis: prevalence, influence of disease activity and associated factors. *Rheumatol Int*. 2017 Jun;37(6):1015-20. doi: 10.1007/s00296-017-3665-x. Epub 2017 Mar 3.
7. Mochizuki T, Yano K, Ikari K, Okazaki K. Sarcopenia-associated factors in Japanese patients with rheumatoid arthritis: A cross-sectional study. *Geriatr Gerontol Int*. 2019 Sep;19(9):907-12. doi: 10.1111/ggi.13747
8. Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, et al. Sarcopenia: European consensus on

definition and diagnosis: report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age Ageing*. 2010 Jul;39(4):412-23. doi: 10.1093/ageing/afq034. Epub 2010 Apr 13.

9. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer JM, et al. Writing Group for the European Working Group on Sarcopenia in Older People 2 (EWGSOP2), and the Extended Group for EWGSOP2. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing*. 2019 Jan 1;48(1):16-31. doi: 10.1093/ageing/afy169

10. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, et al. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis*. 2010 Sep;69(9):1580-8. doi: 10.1136/ard.2010.138461

11. <https://www.sheffield.ac.uk/FRAX/tool.aspx?lang=rs>

12. Barone M, Viggiani MT, Anelli MG, et al. Sarcopenia in Patients with Rheumatic Diseases: Prevalence and Associated Risk Factors. *J Clin Med*. 2018 Dec 1;7(12)

pii: E504. doi: 10.3390/jcm7120504

13. Giles JT, Ling SM, Ferrucci L, et al. Abnormal body composition phenotypes in older rheumatoid arthritis patients: association with disease characteristics and pharmacotherapies. *Arthritis Rheum*. 2008 Jun 15;59(6):807-15. doi: 10.1002/art.23719

14. Torii M, Hashimoto M, Hanai A, et al. Prevalence and factors associated with sarcopenia in patients with rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol*. 2019 Jul;29(4):589-95. doi: 10.1080/14397595.2018.1510565. Epub 2018 Sep 11.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

20.03.2020/18.04.2020/25.04.2020

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Исследование выполнено в рамках научной темы № НИОКТР АААА-А19-119021190150-6 «Разработка методов комплексной терапии заболеваний костно-мышечной системы». Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The investigation has been conducted within the framework of scientific topic № R&D АААА-А19-119021190150-6 «Development of combination treatment options for musculoskeletal system diseases». There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

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

Феклистов А.Ю. <https://orcid.org/0000-0002-7661-3124>

Ефремова А.О. <https://orcid.org/0000-0002-8155-6101>

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

Никитинская О.А. <https://orcid.org/0000-0001-6759-8367>

Демин Н.В. <https://orcid.org/0000-0003-0961-9785>

«Мне стало лучше» и «мне стало хорошо»: поиск объективного критерия клинического ответа на анальгетическую терапию при ревматических заболеваниях

Каратеев А.Е., Погожева Е.Ю., Амирджанова В.Н., Филатова Е.С.,
Нестеренко В.А.

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

Анализ результатов клинических исследований должен базироваться на использовании объективных параметров, позволяющих оценить значимость полученных данных для реальной медицинской практики. К таким параметрам относятся минимальное клинически значимое улучшение (МКЗУ) и состояние симптомов, приемлемое для пациента (ССПП).

Цель исследования — определить приблизительное значение показателей МКЗУ и ССПП на основании данных исследования ПАРАЦЕЛЬС (Пиааскледин и Артозилен Регулярный прием при остеоАртрите: Целесообразность Единой Лечебной Схемы).

Пациенты и методы. Исследуемую группу составили 6448 больных остеоартритом коленного сустава (70,9% женщин и 29,1% мужчин, средний возраст $57,8 \pm 10,2$ года) с умеренной или выраженной болью (≥ 40 мм по визуальной аналоговой шкале, ВАШ 100 мм). Все больные в течение 12 нед получали препарат неомыляемых соединений авокадо и сои по 300 мг/сут, а также нестероидный противовоспалительный препарат (кетопрофена лизиновая соль) по 320 мг/сут, который назначался в дебюте лечения на 10–14 дней, а затем мог использоваться в режиме «по требованию» при усилении боли. Выраженность боли оценивали по ВАШ 100 мм. Также изучали удовлетворенность пациентов результатами лечения по балльной шкале, где 0 — ухудшение или отсутствие эффекта, а 5 — превосходный эффект. Было проведено сопоставление динамики боли и оценки пациентами результатов лечения.

Результаты и обсуждение. Через 12 нед у большинства пациентов отмечалось существенное улучшение: снижение интенсивности боли в среднем на $77,7 \pm 29,6\%$. Удовлетворительная оценка результатов лечения (которую можно рассматривать как суррогатный показатель МКЗУ) соответствовала среднему снижению боли на $32,0 \pm 11,7$ мм по ВАШ (улучшение на 47,3% по сравнению с исходным уровнем). Хорошая оценка результатов лечения (которую можно рассматривать как суррогатный показатель ССПП) соответствовала среднему снижению боли на $41,0 \pm 13,3$ мм по ВАШ (улучшение на 62,9% относительно исходного уровня).

Заключение. Как показали результаты исследования ПАРАЦЕЛЬС, для российских пациентов, получающих анальгетическую терапию, МКЗУ может соответствовать снижению боли > 30 мм по ВАШ ($> 40\%$ исходного уровня), ССПП — ее уменьшению > 40 мм по ВАШ ($> 60\%$ исходного уровня).

Ключевые слова: остеоартрит; ревматоидный артрит; боль; оценка; минимальное клинически значимое улучшение; состояние симптома, приемлемое для пациента.

Контакты: Андрей Евгеньевич Каратеев; aekarat@yandex.ru

Для ссылки: Каратеев АЕ, Погожева ЕЮ, Амирджанова ВН и др. «Мне стало лучше» и «мне стало хорошо»: поиск объективного критерия клинического ответа на анальгетическую терапию при ревматических заболеваниях. Современная ревматология. 2020; 14(2):90–96. DOI: 10.14412/1996-7012-2020-2-90-96

«I am getting better» and «I feel good»: searching for an objective criterion for a clinical response to analgesic therapy for rheumatic diseases

Karateev A.E., Pogozheva E.Yu., Amirdzanova V.N., Filatova E.S., Nesterenko V.A.

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

Analysis of the results of clinical trials should be based on the use of objective parameters that allow for assessing the significance of the data obtained for real medical practice. These parameters include Minimal Clinically Important Improvement (MCII) and Patient Acceptable Symptom State (PASS).

Objective: to determine the approximate value of the parameters MCII and PASS on the basis of data from the PARACELS (Regular Piascledine and Artrosilene Administration for osteoarthritis (OA): Expediency of the Unified Treatment Regimen) study.

Patients and methods. A study group consisted of 6,448 patients (70.9% female, 29.1% male) (mean age, 57.8 ± 10.2 years) with knee OA and moderate or severe pain of ≥ 40 mm on a 100-mm visual analogue scale (VAS). All the patients took during 12 weeks avocado/soybean unsaponifiables 300 mg/day and a nonsteroidal anti-inflammatory drug (ketoprofen lysine salt) 320 mg/day, which was prescribed at the beginning of treatment for 10–14 days and then could be used on demand with more pain to come. Pain intensity was measured using the

100-mm VAS. Patient satisfaction with treatment results was also studied with a point scale, where 0 is worsening or no effect, while 5 is an excellent effect. The dynamics of pain was compared and treatment results were assessed by patients.

Results and discussion. After 12 weeks, most patients showed a substantial improvement: a mean pain intensity reduction of $77.7 \pm 29.6\%$. A satisfactory treatment result estimate (that can be considered as a surrogate measure of MCII) corresponded to an average pain reduction of 32.0 ± 11.7 mm on VAS (a 47.3% improvement compared to the baseline level). A good treatment result estimate (that can be considered as a surrogate measure of PASS) corresponded to an average pain reduction of 41.0 ± 13.3 mm on VAS (a 62.9% improvement compared to the baseline level).

Conclusion. The PARCELS study has shown that in Russian patients receiving analgesic therapy, MCII can correspond to a pain reduction of >30 mm on VAS ($>40\%$ of the baseline level), PASS can do its reduction of >40 mm on VAS ($>60\%$ of the baseline level).

Keywords: osteoarthritis; rheumatoid arthritis; pain; estimate; minimal clinically important improvement; patient acceptable symptom state.

Contact: Andrey Evgenyevich Karateev; ae karat@yandex.ru

For reference: Karateev AE, Pogozheva EYu, Amirdzanova VN, et al. «I am getting better» and «I feel good»: searching for an objective criterion for a clinical response to analgesic therapy for rheumatic diseases. *Sovremennaya Revmatologiya*=Modern Rheumatology Journal. 2020;14(2):90–96. DOI: 10.14412/1996-7012-2020-2-90-96

Выбор конкретного лекарственного препарата или метода лечения основывается на представлении об их эффективности — способности обеспечить полное или частичное (но значимое для данного клинического случая) улучшение состояния пациента. При этом основным критерием эффекта терапии будет положительная динамика основных показателей, отражающих патогенез болезни, и/или симптомов, определяющих ее тяжесть. Например, при артериальной гипертензии это уровень артериального давления; при сахарном диабете — уровень гликемии и гликозилированного гемоглобина; при хроническом вирусном гепатите В или С — вирусная нагрузка и уровень аланиновой трансаминазы. При проведении анальгетической терапии критерием эффекта лечения является, соответственно, уменьшение интенсивности боли. Этот показатель представляется особенно важным для пациентов с ревматическими заболеваниями (РЗ), поскольку скелетно-мышечная боль — не только основное проявление поражения суставов и позвоночника, но и интегральный показатель болезни, во многом определяющий тяжесть ее течения, темпы прогрессирования и развитие тяжелых функциональных нарушений [1].

Эксперты Американской коллегии ревматологов (American College of Rheumatology, ACR) так определили значение боли при РЗ: «Боль — вероятно, самый важный оцениваемый пациентом результат в ревматологии» [2]. Близкое мнение высказывают эксперты Европейской антиревматической лиги (European League Against Rheumatism, EULAR): «Боль — преобладающий симптом у людей с воспалительными артритом и остеоартритом» [3].

Однако боль — весьма субъективный показатель, ее выраженность для каждого индивида различна, поскольку определяется не только тяжестью повреждения, но и особенностями ноцицептивной системы, психологическими и социальными факторами. Поэтому с целью объективизации оценки интенсивности и динамики боли в ходе клинических исследований и в реальной медицинской практике был предложен ряд инструментов. Простейшим из них (но и наиболее удачным с точки зрения многих экспертов) является визуальная аналоговая шкала (ВАШ), а также ее модификации — числовая рейтинговая шкала (ЧРШ), вербальная описательная шкала и «шкала лиц», которая популярна в педиатрической практике. При использовании этих шкал пациенту предлагается определить выраженность боли, изменения общего самочувствия или нарушения функции в

цифровом значении в диапазоне от 0 (отсутствие симптома) до 100 мм (10 см, 10 пунктов), что соответствует максимально возможной выраженности симптома («настолько плохо, насколько можно представить») [4–6].

Конечно, для оценки активности или тяжести конкретных РЗ используются более специфичные индексы, такие как WOMAC и AUSCAN (Australian/Canadian Hand Osteoarthritis Index) при остеоартрите (OA), DAS28, SDAI (Simplified Disease Activity Index) и CDAI (Clinical Disease Activity Index). RAPID3 (Routine Assessment of Patient Index Data 3) и HAQ (Health Assessment Questionnaire) при ревматоидном артрите (РА), BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index), ASDAS (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score) и BASFI (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index) при анкилозирующем спондилите (AC), опросник Роланда–Морриса при неспецифической боли в спине (НБС) и др. Тем не менее все стандартные индексы включают числовую оценку имеющихся нарушений [6–8].

В результате использования стандартных шкал или индексов исследователь получает числовое значение, отражающее состояние пациента в конкретный момент. Это весьма упрощает работу: сопоставив полученные цифры, характеризующие выраженность того или иного проявления болезни (например, боли до и после лечения), мы можем объективно оценить ее динамику. Это особенно важно при проведении клинических исследований, когда рассчитываются средние значения выраженности симптомов и проводится математический анализ для определения *статистической значимости* выявленных изменений.

Однако при этом возникает серьезный вопрос. Насколько изменения самочувствия, представленные в цифровом эквиваленте, значимы для самого пациента? Например, если в ходе исследования было показано, что среднее различие в динамике боли при использовании препарата и плацебо составляет 5 мм по ВАШ 100 мм, насколько это ценно для реальной клинической практики? Проще говоря, будет ли пациент ощущать это различие в 5 мм?

Для решения данного вопроса экспертами было предложено использовать два показателя: «минимальное клинически значимое улучшение» — МКЗУ (minimal clinically important improvement, MCII) и «состояние симптомов, приемлемое для пациента» — ССПП (patient acceptable symptom state, PASS). МКЗУ отражает уровень улучшения (уменьшение боли и улучшение нарушенной функции), которое может

быть зафиксировано пациентом и вербально определяться как «стало лучше, чем было раньше». ССПП отражает понятие «частичная ремиссия» и описывается пациентом как «чувствую себя хорошо». Между этими понятиями существует глубокая разница. К примеру, пациент, испытывающий очень сильную боль в спине и определяющий ее интенсивность по ЧРШ 0–10 как 8, после приема анальгетика снижает оценку боли до 6. Он ощущает разницу в своем состоянии и отмечает небольшое, но значимое для него улучшение, однако все равно его самочувствие оставляет желать лучшего. Это различие может быть описано как МКЗУ. Если же боль снижается до оценки 3, то пациент может считать свое самочувствие хорошим, но, разумеется, в сравнении с тем состоянием, которое было исходно. Эта динамика будет соответствовать понятию ССПП [9–11].

Выделение показателей МКЗУ и ССПП имеет принципиальное значение для оценки эффективности терапии. Ведь если применение лекарств или метода лечения не позволяет достичь МКЗУ, даже притом, что среднее различие исходной и конечной выраженности симптома статистически значимо (а так бывает достаточно часто при большом размере выборки), их использование в реальной клинической практике едва ли будет целесообразным. Например, по данным метаанализа 13 рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), в которых сравнивалось лечебное действие парацетамола и плацебо при ОА, эффект первого препарата был выше в среднем (взвешенная разность средних) лишь на 3,7 (95% доверительный интервал, ДИ 1,9–5,5) мм по ВАШ 100 мм. Хотя это отличие было *статистически значимым*, очевидно, что оно является *клинически незначимым*. Это позволило экспертам говорить о том, что парацетамол в виде монотерапии малоэффективен при ОА [12].

Аналогичный подход продемонстрировали D. Jevsevar и соавт. [13], проанализировавшие 14 качественно организованных РКИ длительностью от 4 до 52 нед, в которых сравнивалась эффективность внутрисуставного введения препаратов гиалуроновой кислоты (ГнК) и плацебо (физиологический раствор) при ОА коленного сустава. Исследователи сопоставили результаты применения ГнК с показателем *минимально важного отличия* — MBO (minimal important difference, MID), который по сути близок к МКЗУ и также отражает наименьшее значимое изменение состояния, которое способен ощущать пациент. Ориентируясь на результаты предшествующих исследований, авторы приняли значение MBO равным уменьшению выраженности боли на 19,9 мм по ВАШ 100 мм. Согласно данным проведенного метаанализа, ГнК превосходила контроль, но это различие достигло лишь 29% MBO. На основании расчетов авторы сделали вывод, что, хотя ГнК и превосходит по эффективности плацебо, различия не достигают клинически значимого уровня.

В отечественной медицинской литературе вопросы объективизации клинических проявлений обсуждаются редко. Практически нет российских работ, в которых оценивается значимость ответа на анальгетическую терапию с использованием материала собственных клинических исследований. Поэтому нам представлялось интересным сопоставить мнение пациентов об эффективности лечения и динамику интенсивности боли на основе данных, полученных в ходе масштабного многоцентрового российского исследования при ОА.

Цель исследования — сопоставить мнение больных о результатах анальгетической терапии и динамику выраженности боли для приблизительной оценки показателей МКЗУ и ССПП.

Пациенты и методы. Материалом для анализа послужили результаты многоцентрового наблюдательного исследования ПАРАЦЕЛЬС (Пиаскледин и Артозилен Регулярный прием при остеоАртрите: Целесообразность Единой Лечебной Схемы) [14]. Исследуемую группу составили 6448 больных ОА коленного сустава (70,9% женщин и 29,1% мужчин, средний возраст $57,8 \pm 10,2$ года), которые исходно имели умеренную или выраженную суставную боль (≥ 40 мм по ВАШ 100 мм). Медиана длительности заболевания — 4,0 [2,0–7,0] года, средний индекс массы тела — $28,7 \pm 5,7$ кг/м². I рентгенологическая стадия по Kellgren–Lawrence отмечалась в 29,7%, II — в 66,6%, III — в 3,7% случаев. Многие пациенты имели коморбидные заболевания; например, у 41,7% из них отмечалась артериальная гипертензия, у 10,3% — сахарный диабет 2-го типа.

Все пациенты в течение 12 нед получали препарат неомыляемых соединений авокадо и сои по 300 мг/сут. Они также принимали нестероидный противовоспалительный препарат — НПВП (кетопрофена лизиновая соль, КЛС) по 320 мг/сут, который назначался для купирования обострения ОА в дебюте лечения на 10–14 дней, а затем мог использоваться в режиме «по требованию» при усилении боли в последующие 12 нед. Кроме того, при сохранении интенсивной боли в суставе и/или признаков синовита, не купировавшихся КЛС, рекомендовалась внутрисуставная инъекция глюкокортикоида (ГК).

Выраженность боли и общую оценку состояния здоровья (ООСЗ) определяли по ВАШ 0–100 мм. Также оценивали удовлетворенность пациентов результатами терапии с использованием балльной шкалы, где за 0 принимали ухудшение или отсутствие эффекта, за 5 — превосходный эффект. Было проведено сопоставление динамики боли, ООСЗ и оценки пациентами результатов лечения.

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании и анонимную оценку личных данных.

Для математической обработки данных была использована программа SPSS 17.0. Количественные показатели представлены в виде $M \pm \sigma$, при отсутствии нормального распределения признака — в виде медианы (Me), 25-го и 75-го перцентилей, качественные параметры — в виде процентного отношения.

Результаты. Через 12 нед терапии у подавляющего большинства пациентов отмечалось существенное улучшение состояния. Боль в среднем уменьшилась на $77,7 \pm 29,6\%$, ООСЗ — на $80,1 \pm 28,5\%$. Средняя выраженность боли снизилась с $63,7 \pm 12,0$ до $14,2 \pm 11,9$ мм, ООСЗ — с $56,9 \pm 13,8$ до $11,3 \pm 12,6$ мм.

Подавляющее большинство пациентов были удовлетворены результатом терапии. Так, отличный (5 баллов) результат лечения был отмечен у 46,6%, хороший (4 балла) — у 35,1%, удовлетворительный (3 балла) — у 16,1%, неудовлетворительный (≤ 2) — у 2,2% пациентов. При этом внутрисуставное введение ГК из-за сохраняющегося синовита потребовалось лишь 4,3% пациентов.

Зависимость оценки результата лечения от динамики показателей интенсивности боли и ООСЗ представлена на

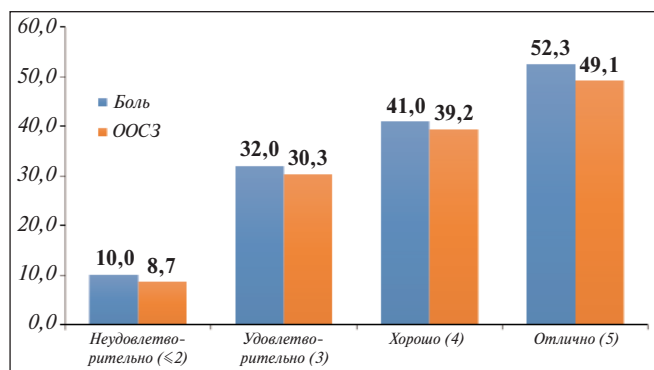


Рис. 1. Зависимость субъективной оценки результата лечения пациентами от динамики интенсивности боли и ООСЗ, абсолютное значение по ВАШ, мм (ПАРАЦЕЛЬС, n=6448, 12 нед)
Fig. 1. The relationship of patient subjective assessment of a treatment result to the dynamics of pain intensity and general health status assessment (GHSА); absolute VAS value, mm (PARACELS, n=6,448, 12 weeks)

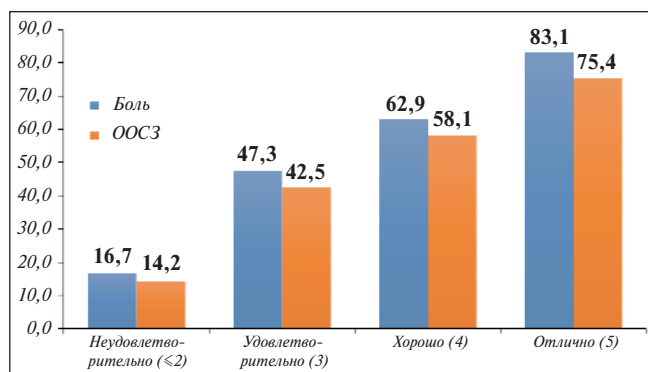


Рис. 2. Зависимость субъективной оценки результата лечения пациентами от динамики интенсивности боли и ООСЗ, относительное значение по сравнению с исходным уровнем, % (ПАРАЦЕЛЬС, n=6448, 12 нед)
Fig. 2. The relationship of patient subjective assessment of a treatment result to the dynamics of pain intensity and GHSA; relative value compared to the baseline level, % (PARACELS, n=6,448, 12 weeks)

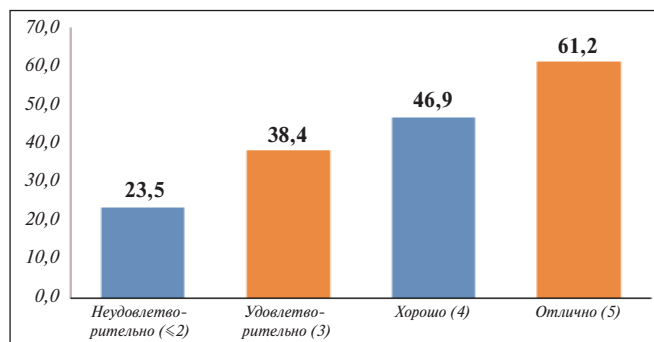


Рис. 3. Зависимость субъективной оценки результата лечения пациентами от динамики интенсивности боли, абсолютное значение по ВАШ, мм (КУЛОН, n=4609, 2 нед)
Fig. 3. The relationship of patient subjective assessment of a treatment result to the dynamics of pain intensity; absolute VAS value, mm (COULOMB, n=4,609, 2 weeks)

рис. 1 и 2. Пациенты воспринимали результат лечения как удовлетворительный (т. е. приемлемый, но недостаточный) при уменьшении показателей боли и ООСЗ >30 мм по ВАШ и >40% по сравнению с исходным уровнем. Хороший и отличный ответ на лечение зарегистрирован при уменьшении данных показателей на 40 мм по ВАШ или на 60% относительно исходного уровня. Любопытно, что различные категории оценки результата лечения (удовлетворительный, хороший и отличный) различались между собой примерно на 10 мм по ВАШ, или на 15,6–20,2%. В то же время различие между удовлетворительным и неудовлетворительным результатами было существенно выше: на 22 мм по ВАШ, или на 30,6%.

Обсуждение. Полученные данные позволяют в определенной степени объективизировать ответ на анальгетическую терапию и приблизиться к определению показателей МКЗУ и ССПП для российской популяции пациентов, страдающих ОА. Так, если пациент оценивает результат лечения как удовлетворительный, мы можем рассматривать этот уровень клинического эффекта как примерно равный МКЗУ. В этом случае пациент ощущает существенное облегчение боли (по сравнению с исходным состоянием), но,

тем не менее, этого улучшения (на 40%) явно недостаточно, чтобы считать свое самочувствие хорошим. Хорошая оценка результата лечения приближается к понятию ССПП: боль еще сохраняется, но интенсивность ее относительно мала, и пациент чувствует себя хорошо (улучшение на 60%).

Близкие данные были получены в российском многоцентровом наблюдательном исследовании КУЛОН (Кето-профен: Удовлетворенность Лечением и Оценка Нежелательных явлений) [15]. В этой работе изучались действие и переносимость различных лекарственных форм НПВП (КЛС) у 4609 амбулаторных пациентов с заболеваниями или травмами опорно-двигательного аппарата, испытывающих выраженную скелетно-мышечную боль. Через 2 нед терапии средний уровень боли снизился с $67,9 \pm 15,6$ до $15,9 \pm 13,5$ мм, а ООСЗ — с $57,4 \pm 22,1$ до $11,9 \pm 11,9$ мм по ВАШ; средний уровень снижения боли составил $52,2 \pm 18,5$ мм по ВАШ. Как и в исследовании ПАРАЦЕЛЬС, пациентам было предложено оценить эффективность лечения по 5-балльной шкале (рис. 3). При этом удовлетворительный результат лечения ассоциировался со снижением интенсивности боли в среднем на $38,4 \pm 15,7$ мм по ВАШ, а хороший — с ее уменьшением на $46,9 \pm 15,0$ мм, т. е. с улучшением на 56,2 и 71,6% соответственно.

Конечно, данные нашего исследования следует воспринимать с определенными ограничениями. ПАРАЦЕЛЬС — открытое наблюдательное исследование, а в работах такого рода всегда отмечаются более высокие показатели эффективности изучаемых препаратов, чем в выполненных по стандартам доказательной медицины двойных слепых РКИ. Кроме того, в нашем исследовании перед больными не ставили конкретные вопросы об их удовлетворенности своим состоянием. Как было отмечено выше, соотносить МКЗУ и ССПП с оценкой эффективности лечения можно лишь приблизительно. Вероятно, реальные значения этих показателей при более жестком сценарии исследования оказались бы несколько ниже.

Однозначного представления о цифровом значении МКЗУ и ССПП все же нет. Так, для объективизации этих показателей международная группа экспертов провела специальное многоцентровое 4-недельное исследование REFLECT (The Rheumatological Evaluation of Facts Leading to

Excellent treatment) [10]. В этой работе изучалась эффективность НПВП у 1532 пациентов с различными РЗ (АС, РА, ОА коленного, тазобедренного суставов и суставов кистей), а также с НБС в 7 разных странах (Австралия, Франция, Италия, Ливан, Марокко, Испания и Нидерланды). О динамике клинических параметров судили по данным стандартных инструментов оценки состояния пациентов – ВАШ и ЧРШ.

МКЗУ было определено в пределах 75% распределения в динамике счета по стандартным шкалам для пациентов, которые отметили на фоне приема НПВП хотя бы небольшое или умеренное улучшение. Для оценки ССПП пациентам задавали вопрос: «Если вам придется остаться всю оставшуюся жизнь в состоянии, в котором вы находились в течение последних 48 ч, было бы это для вас приемлемо?». Числовое значение ССПП также рассчитывали в пределах 75% распределения динамики стандартных показателей у пациентов, давших положительный ответ на поставленный вопрос.

Любопытно, что независимо от заболевания пациенты одинаково оценили эффект терапии. Так, достижение МКЗУ зафиксировано у 44% пациентов с АС, 43% с РА, 49% с ОА коленного или тазобедренного сустава, 43% с ОА кисти и 43% с НБС. ССПП было достигнуто у 64; 70; 75; 64 и 75% пациентов соответственно. Согласно проведенным расчетам, для боли абсолютное значение МКЗУ составило 17 (95% ДИ 15–18) мм по ВАШ, а относительное – снижение на 21% (95% ДИ 19–24%) по сравнению с исходным уровнем. Абсолютное значение ССПП было равно 42 (95% ДИ 40–44) мм по ВАШ, относительное – 44,6%. Авторы сделали выводы, что при лечении скелетно-мышечной боли МКЗУ по ВАШ следует принимать равным 15 мм, или 2 пунктам по ЧРШ 0–10, что соответствует улучшению на 20%. ССПП может быть достигнуто при абсолютном улучшении не менее чем на 40 мм по сравнению с исходным уровнем по ВАШ 100 мм.

В более позднем исследовании N. Bellamy и соавт. [16], основанном на наблюдении 609 больных ОА коленного сустава и суставов кистей в 7 странах, было определено МКЗУ и ССПП для более сложных комплексных индексов, используемых при ОА, – WOMAC и AUSCAN. МКЗУ по этим индексам составило 6–9 (от 10 до 17%) и 4–9 (от 8 до 15%) соответственно. ССПП было достигнуто при динамике показателей 39–48 для WOMAC и 38–45 для AUSCAN.

Конечно, значения МКЗУ и ССПП могут различаться в зависимости от популяции и характера исследования (РКИ, наблюдательное, когортное). Так, S. Perrot и P. Bertin [11], оценив результаты лечения (не менее 7 дней) 2414 больных ОА коленного или тазобедренного сустава, определили ССПП как 5 пунктов при движении и 4 пункта в покое (по ЧРШ 0–10). МКЗУ, описываемое пациентами как «чувствовать себя лучше», составило всего 1 пункт по ЧРШ.

Недавно M.F. Olsen и соавт. [17] оценили МКЗУ в ходе метаанализа 66 исследований (n=31 254), в которых изучалась эффективность терапии хронической боли. Согласно проведенным расчетам, абсолютное МКЗУ в среднем равнялось 23 мм (95% ДИ 12–39) по ВАШ 100 мм; этому соответствовало относительное улучшение на 34% (95% ДИ 22–45%). При этом была отмечена четкая зависимость оценки результатов лечения пациентами от исходной выраженности боли.

Таким образом, по данным разных авторов, значение МКЗУ для боли колеблется от 15 до 20 мм по ВАШ в абсолютных и 20–34% в относительных цифрах. Полученные нами значения для удовлетворительного ответа на лечение выше, чем описанные в литературе, в абсолютных цифрах (30 мм) и близки в относительных (40%). Абсолютное значение хорошего ответа на лечение в нашем исследовании совпадает с ССПП, приведенным в работе F. Tubach и соавт. [10]: 40 и 42 мм, но выше в относительных цифрах: 60 и 44,6% соответственно.

Как было отмечено, определение МКЗУ принципиально важно для оценки эффективности лечения. С этим показателем тесно связан ряд других параметров, используемых в англоязычной литературе: «наименьшая определяемая разница» (smallest detectable difference, SDD), «минимальное обнаруживаемое изменение» (minimal detectable change, MDC), «минимальное клинически важное отличие» (minimal clinically important difference, MCID) или упомянутое выше MBO (MID). Хотя методология расчета этих параметров различается, они близки по сути: это наименьшее отличие в цифровых значениях выраженности симптома, которое ощущается пациентом при определении качественных показателей: например, среднее различие в интенсивности боли по ВАШ у пациентов, оценивающих свое самочувствие как плохое и удовлетворительное [18–20]. M.E. Stauffer и соавт. [20] проанализировали 5 РКИ при РА и 7 РКИ при ОА, в которых изучались результаты анальгетической терапии. Согласно расчетам, медиана MBO составила 25,4 мм по ВАШ 100 мм. MBO, по мнению этих авторов, варьируется в зависимости от исходной выраженности боли. Так, если ее интенсивность составляет 30–49 мм, то MBO будет 7–11 мм, если 50–65 мм, то MBO должно равняться 19–27 мм, если >65 мм, то MBO превысит 29 мм. Соответственно, если снижение боли не достигает уровня MBO, то можно говорить об отсутствии ответа на терапию.

Исходя из этого, при организации клинических исследований следует использовать в качестве одного из основных показателей эффективности число пациентов, ответивших на терапию (у которых уровень снижения боли превышает MBO и как минимум соответствует МКЗУ). Именно так поступали авторы ряда крупных РКИ, когда в качестве основного показателя эффективности выбирали уменьшение интенсивности боли на 30% (приблизительно соответствующее или превышающее МКЗУ в большинстве работ). В качестве примера можно привести два РКИ, выполненные J.B. O'Donnell и соавт. [21], в которых проводилось 6-недельное сравнение целекоксиба и трамадола у 1598 больных с хронической НБС, работу H.Y. Lin и соавт. [22], оценивавших действие эторикоксиба у 500 больных ОА с предшествующей неэффективностью НПВП, а также три 12-недельных РКИ, выполненных B. Lange и соавт. [23], в которых сравнивалась эффективность тапентадола, оксикодона и плацебо у 2986 больных ОА и НБС.

Заключение. Таким образом, объективизация оценки результатов анальгетической терапии с определением показателей МКЗУ, ССПП и MBO является важным аспектом унификации клинических исследований. Использование этих параметров позволяет более точно и достоверно определить значимость и *полезность* полученных данных для реальной врачебной практики. Это особенно ценно для ОА: с

помощью таких показателей можно получить представление не только о боли, но и о функциональных возможностях пациента. Как продемонстрировал анализ данных исследования ПАРАЦЕЛЬС, МКЗУ составляет 30 мм по ВАШ

(или 40%), ССПП – 40 мм по ВАШ (или 60%). Несомненно, требуются масштабные многоцентровые исследования для более точного определения этих показателей для российской популяции.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Насонов ЕЛ, Яхно НН, Каратеев АЕ и др. Общие принципы лечения скелетно-мышечной боли: междисциплинарный консенсус. Научно-практическая ревматология. 2016;54(3):247-65. [Nasonov EL, Yakhno NN, Karateev AE, et al. General principles of treatment for musculoskeletal pain: interdisciplinary consensus. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(3):247-65. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2016-247-265
2. Borenstein D, Altman R, Bello A, et al. American College of Rheumatology Pain Management Task Force. Report of the American College of Rheumatology Pain Management Task Force. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2010 May;62(5):590-9.
3. Geenen R, Overman CL, Christensen R, et al. EULAR recommendations for the health professional's approach to pain management in inflammatory arthritis and osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2018 Jun; 77(6):797-807. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-212662
4. Karcioğlu O, Topacoglu H, Dikme O, Dikme O. A systematic review of the pain scales in adults: Which to use? *Am J Emerg Med*. 2018 Apr;36(4):707-714. doi: 10.1016/j.ajem.2018.01.008. Epub 2018 Jan 6.
5. Bailly F, Fautrel B, Gossec L. Pain assessment in rheumatology – How can we do better? A literature review. *Joint Bone Spine*. 2016 Jul;83(4):384-8. doi: 10.1016/j.jbspin.2016.01.001. Epub 2016 Feb 15.
6. Englbrecht M, Tarner IH, van der Heijde DM, et al. Measuring pain and efficacy of pain treatment in inflammatory arthritis: a systematic literature review. *J Rheumatol Suppl*. 2012 Sep;90:3-10. doi: 10.3899/jrheum.120335
7. Doganay Erdogan B, Leung YY, Pohl C, et al. Minimal Clinically Important Difference as Applied in Rheumatology: An OMERACT Rasch Working Group Systematic Review and Critique. *J Rheumatol*. 2016 Jan;43(1):194-202. doi: 10.3899/jrheum.141150. Epub 2015 Jun 1.
8. Ostelo R, de Vet H. Clinically important outcomes in low back pain. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2005 Aug;19(4):593-607.
9. Tubach F, Ravaud P, Beaton D, et al. Minimal clinically important improvement and patient acceptable symptom state for subjective outcome measures in rheumatic disorders. *J Rheumatol*. 2007 May;34(5):1188-93.
10. Tubach F, Ravaud P, Martin-Mola E, et al. Minimum clinically important improvement and patient acceptable symptom state in pain and function in rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, chronic back pain, hand osteoarthritis, and hip and knee osteoarthritis: Results from a prospective multinational study. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012 Nov;64(11):1699-707. doi: 10.1002/acr.21747
11. Perrot S, Bertin P. «Feeling better» or «feeling well» in usual care of hip and knee osteoarthritis pain: determination of cutoff points for patient acceptable symptom state (PASS) and minimal clinically important improvement (MCII) at rest and on movement in a national multicenter cohort study of 2414 patients with painful osteoarthritis. *Pain*. 2013 Feb;154(2):248-56. doi: 10.1016/j.pain.2012.10.017. Epub 2012 Oct 30.
12. Machado G, Maher C, Ferreira P, et al. Efficacy and safety of paracetamol for spinal pain and osteoarthritis: systematic review and meta-analysis of randomised placebo controlled trials. *BMJ*. 2015 Mar 31;350:h1225. doi: 10.1136/bmj.h1225
13. Jevsevar D, Donnelly P, Brown GA, Cummins DS. Viscosupplementation for Osteoarthritis of the Knee: A Systematic Review of the Evidence. *J Bone Joint Surg Am*. 2015 Dec 16;97(24):2047-60. doi: 10.2106/JBJS.N.00743
14. Каратеев АЕ, Лила АМ, Погожева ЕЮ и др. Какие факторы влияют на эффективность длительной анальгетической терапии при остеоартрите? Анализ данных многоцентрового 3-месячного исследования ПАРАЦЕЛЬС. *Терапевтический архив*. 2019;91(5):68-75. [Karateev AE, Lila AM, Pogozheva EYu, et al. What factors influence the effectiveness of long-term analgesic therapy for osteoarthritis? Analysis of data from a multicenter 3-month PARACELSUS study. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2019;91(5):68-75. (In Russ.)].
15. Каратеев АЕ. Факторы, влияющие на эффективность обезболивающей терапии. Эффективная фармакотерапия. Неврология и психиатрия. 2013;(5):46-53. [Karateev AE. Factors that affect the effectiveness of analgesic therapy. *Nevrologiya i psikhiatriya*. 2013;(5):46-53. (In Russ.)].
16. Bellamy N, Hochberg M, Tubach F, et al. Development of multinational definitions of minimal clinically important improvement and patient acceptable symptomatic state in osteoarthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2015 Jul;67(7):972-80. doi: 10.1002/acr.22538
17. Olsen MF, Bjerre E, Hansen MD, et al. Minimum clinically important differences in chronic pain vary considerably by baseline pain and methodological factors: systematic review of empirical studies. *J Clin Epidemiol*. 2018 Sep;101:87-106.e2. doi: 10.1016/j.jclinepi.2018.05.007. Epub 2018 May 21.
18. Angst F, Aeschlimann A, Stucki G. Smallest detectable and minimal clinically important differences of rehabilitation intervention with their implications for required sample sizes using WOMAC and SF-36 quality of life measurement instruments in patients with osteoarthritis of the lower extremities. *Arthritis Rheum*. 2001 Aug;45(4):384-91.
19. Salaffi F, Stancati A, Silvestri C, et al. Minimal clinically important changes in chronic musculoskeletal pain intensity measured on a numerical rating scale. *Eur J Pain*. 2004 Aug;8(4):283-91.
20. Stauffer ME, Taylor SD, Watson DJ, et al. Definition of nonresponse to analgesic treatment of arthritic pain: an analytical literature review of the smallest detectable difference, the minimal detectable change, and the minimal clinically important difference on the pain visual analog scale. *Int J Inflam*. 2011; 2011:231926. doi: 10.4061/2011/231926. Epub 2011 May 5.
21. O'Donnell JB, Ekman EF, Spalding WM, et al. The effectiveness of a weak opioid medication versus a cyclo-oxygenase-2 (COX-2) selective non-steroidal anti-inflammatory drug in treating flare-up of chronic low-back pain: results from two randomized, double-blind, 6-week studies. *J Int Med Res*. 2009 Nov-Dec;37(6):1789-802.
22. Lin HY, Cheng TT, Wang JH, et al. Etoricoxib improves pain, function and quality of life: results of a real-world effectiveness trial. *Int J Rheum Dis*. 2010 May;13(2):144-50. doi: 10.1111/j.1756-185X.2010.01468.x
23. Lange B, Kuperwasser B, Okamoto A, et al. Efficacy and safety of tapentadol prolonged release for chronic osteoarthritis pain and low back pain. *Adv Ther*. 2010 Jun;27(6):381-99. doi: 10.1007/s12325-010-0036-3. Epub 2010 Jun 11.

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
5.03.2020/29.03.2020/1.04.2020

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

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

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

Каратеев А.Е. <https://orcid.org/0000-0002-1391-0711>
Погожева Е.Ю. <https://orcid.org/0000-0001-5103-5447>.
Амирджанова В.Н. <https://orcid.org/0000-0001-5382-6357>
Филатова Е.С. <https://orcid.org/0000-0002-2475-8620>
Нестеренко В.А. <https://orcid.org/0000-0002-7179-8174>

Практическое применение национальных клинических рекомендаций по лечению подагры (предварительные данные)

Чикина М.Н., Елисеев М.С., Желябина О.В.

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

Национальные рекомендации по лечению подагры 2018 г. предусматривают последовательную схему применения уратснижающих препаратов, однако возможность достижения целевого уровня мочевой кислоты (МК) при ее использовании не изучалась.

Цель исследования — оценка эффективности и безопасности алгоритма уратснижающей терапии, представленного в национальных рекомендациях по лечению подагры.

Пациенты и методы. Данное исследование является проспективным одноцентровым. В настоящее время в него включено 54 пациента с подагрой (91% мужчин). Период наблюдения — не менее чем 12 нед непрерывного применения препаратов аллопуринол или фебуксостат (Азурикс) в окончательной дозе.

При инициации уратснижающей терапии назначали аллопуринол по 100 мг/сут с последующим титрованием дозы до достижения целевого уровня МК, который определяли как <360 мкмоль/л либо <300 мкмоль/л у больных с тяжелой тофусной подагрой. Максимальная доза — 900 мг/сут, при скорости клубочковой фильтрации (СКФ) <60 мл/мин/1,73 м² — 300 мг/сут.

Пациентам с неэффективностью аллопуринола и/или наличием связанных с ним неблагоприятных реакций (НР) назначался фебуксостат 80 мг/сут, при необходимости дозу увеличивали до 120 мг/сут.

Все пациенты для профилактики приступов острого артрита получали нестероидный противовоспалительный препарат (НПВП) в минимальных терапевтических дозах или колхицин 0,5 мг/сут, а при противопоказаниях к их применению — глюкокортикоид (ГК) по 7,5 мг/сут в пересчете на преднизолон.

Оценивали вероятность достижения целевого уровня МК сыворотки (<360 мкмоль/л или 300 мкмоль/л у пациентов с хронической тофусной подагрой).

Результаты и обсуждение. Через 12 нед после начала терапии целевого уровня МК удалось достичь у 39 (79%) из 50 пациентов. У 15 (71%) из 21 пациента зафиксирован целевой уровень МК <360 мкмоль/л, у 24 (73%) из 33 — <300 мкмоль/л. Всего снижение уровня МК <360 мкмоль/л отмечено в 92% случаев.

Фебуксостат принимал 41 пациент: 27 (66%) из-за неэффективности аллопуринола и 14 (34%) — из-за НР к нему. В результате целевой уровень МК достигнут у 30 (73%) пациентов, а снижение уровня МК <360 мкмоль/л — у 35 (85%).

НР отмечались только у 3 пациентов, получавших фебуксостат, в том числе у 2 с наличием предшествующих НР на аллопуринол. Для профилактики приступов артрита НПВП получали 10 (19%) пациентов, колхицин — 41 (75%), ГК — 3 (6%). Отказов от уратснижающей и профилактической противовоспалительной терапии не было.

Заключение. Применение предложенной схемы лечения позволяет достичь целевого уровня МК сыворотки у 79% пациентов, а его снижения <360 мкмоль/л — у 92%. Лечение фебуксостатом (Азурикс) ассоциируется с хорошей переносимостью, в том числе у тех пациентов, у которых применение аллопуринола невозможно из-за НР. Назначение профилактической противовоспалительной терапии, вероятно, улучшает приверженность уратснижающей терапии.

Ключевые слова: подагра; лечение; уратснижающие препараты; национальные клинические рекомендации.

Контакты: Мария Николаевна Чикина; Maria.sorokvasha@yandex.ru

Для ссылки: Чикина МН, Елисеев МС, Желябина ОВ. Практическое применение национальных клинических рекомендаций по лечению подагры (предварительные данные). Современная ревматология. 2020;14(2):97–103. DOI: 10.14412/1996-7012-2020-2-97-103

Practical application of national clinical guidelines for the management of gout (preliminary data)

Chikina M.N., Eliseev M.S., Zhelyabina O.V.

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

The 2018 national guidelines for the management of gout provide a consistent scheme for urate-lowering drugs; however, the possibility of achieving uric acid (UA) targets in its use has not been studied.

Objective: to evaluate the effectiveness and safety of the urate-lowering therapy algorithm presented in the national guidelines for the management of gout.

Patients and methods. This investigation was a prospective single-center study. It has been currently included 54 patients (91% males) with gout. The follow-up period is not less than 12 weeks of continuous use of allopurinol or febuxostat (Azurix) at the final dose.

After the initiation of urate-lowering therapy, allopurinol 100 mg/day was prescribed, followed by dose titration to achieve the UA target that was defined as <360 or $<300 \mu\text{mol/L}$ in patients with severe tophaceous gout. The maximum dose was 900 mg/day; it was 300 mg/day when the glomerular filtration rate was $<60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$.

Patients with the inefficacy of allopurinol and/or the presence of its associated adverse reactions (ARs) were prescribed febuxostat 80 mg/day; the dose was increased to 120 mg/day as needed.

For the prevention of acute arthritis attacks, all the patients received a nonsteroidal anti-inflammatory drug (NSAID) at the minimum therapeutic doses or colchicine 0.5 mg/day, and if these drugs were contraindicated, a glucocorticoid (GC) 7.5 mg/day, as calculated with reference to prednisone, was taken.

The probability of achieving the serum UA target (<360 or $300 \mu\text{mol/L}$) was assessed in patients with chronic tophaceous gout.

Results and discussion. 12 weeks after therapy initiation, the UA target could be achieved in 39/50 (79%) patients. The target levels <360 and $360 \mu\text{mol/L}$ were recorded in 15/21 (71%) and 24/33 (73%), respectively. The UA level $<360 \mu\text{mol/L}$ was noted to decrease in a total of 92% of cases. Febuxostat was given to 41 patients: to 27 (66%) due to the inefficacy of allopurinol and to 14 (34%) due to its ARs. As a result, the UA target was achieved in 30 (73%) patients, and there was a decrease in the UA level $<360 \mu\text{mol/L}$ in 35 (85%).

ARs were seen only in 3 febuxostat-treated patients, including 2 patients with previous allopurinol-induced ARs.

For the prevention of arthritis attacks, 10 (19%) patients took NSAIDs, 41 (75%) received colchicine, and 3 (6%) used GC. There were no refusals to receive urate-lowering and preventive anti-inflammatory therapies.

Conclusion. The proposed treatment regimen allows for achieving the serum UA target in 79% of patients and its decrease $<360 \mu\text{mol/L}$ in 92%. Treatment with febuxostat (Azurix) is associated with its good tolerance, including in the patients who could not use allopurinol because of AR. Preventive anti-inflammatory therapy is likely to improve adherence to urate-lowering therapy.

Keywords: gout; treatment; urate-lowering drugs; national clinical guidelines.

Contact: Maria Nikolaevna Chikina; Maria.sorokvasha@yandex.ru

For reference: Chikina MN, Eliseev MS, Zhelyabina OV. Practical application of national clinical guidelines for the management of gout (preliminary data). *Sovremennaya Revmatologiya*=*Modern Rheumatology Journal*. 2020;14(2):97–103. DOI: 10/14412/1996-7012-2020-2-97-103

Начиная с 2018 г. терапия подагры в Российской Федерации проводится в соответствии с национальными рекомендациями, разработанными при содействии Ассоциации ревматологов России (АРР). Они предусматривают назначение уратснижающих препаратов практически всем пациентам с доказанным диагнозом подагры [1]. Лечение должно проводиться с учетом алгоритма, согласно которому препаратом выбора является аллопуринол, а в случае его неэффективности и/или развития неблагоприятных реакций (НР) — фебуксостат, при этом предусмотрено титрование доз обоих препаратов до достижения целевого уровня мочевой кислоты (МК) в сыворотке (рис. 1) [2].

Схожие алгоритмы лечения используются и в других странах — Италии, Португалии, Великобритании, Австралии, Новой Зеландии и др. [3–6]. Данные схемы на сегодняшний день считаются наиболее оправданными как для контроля над заболеванием, так и с экономической точки зрения [7–9].

Тем не менее возможность практической реализации подобных схем терапии изучена плохо, мнение о жизнеспособности рекомендаций основано либо на работах, в которых проводился ретроспективный анализ, либо на данных клинических исследований, недостатками которых являлись высокая частота самостоятельной отмены пациентами уратснижающих препаратов, отсутствие строгого контроля за назначением профилактической противовоспалительной терапии, нередко чрезмерно строгие критерии включения, отдаляющие полученные результаты от реальности, игнорирование назначения высоких, а порой даже средних доз аллопуринола [10–12].

Цель исследования — оценка возможности достижения целевого уровня МК сыворотки в клинической практике при назначении уратснижающей терапии строго в соответствии с национальными рекомендациями по лечению подагры в последней редакции [13].

В статье проанализированы предварительные результаты уратснижающей терапии, назначаемой по описанной выше схеме (см. рис. 1), при параллельном приеме симптоматических средств, включая нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), колхицин, глюкокортикоиды (ГК), с целью профилактики приступов артрита.

Пациенты и методы. Данное исследование является проспективным одноцентровым. В него включено 54 пациента с подагрой: 49 (91%) мужчин и 5 (9%) женщин, обследованных на базе ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» и соответствующих перечисленным ниже критериям.

Критерии включения: пациенты обоего пола в возрасте старше 18 лет с установленным диагнозом подагры (классификационные критерии American College of Rheumatology, ACR / European League Against Rheumatism, EULAR 2015 г.); пациенты, не получающие лечения, а также принимающие аллопуринол, но не достигшие целевого уровня МК ($<360 \text{ мкмоль/л}$; для больных с тяжелой тофусной подагрой $<300 \text{ мкмоль/л}$); подписанная форма информированного согласия.

Критерии не включения: наличие противопоказаний, перечисленных в инструкциях по медицинскому применению фебуксостата [14] и аллопуринола [15]; некорригированная артериальная гипертензия (АГ), хроническая сердечная недостаточность (ХСН) $\geq$ III стадии по NYHA, ишемическая болезнь сердца (стенокардия, постинфарктный кардиосклероз, безболевая ишемия миокарда, ишемическая кардиомиопатия), операции на сердце (аортокоронарное шунтирование, эндоваскулярное стентирование и др.), ишемический инсульт; транзиторная ишемическая атака; скорость клубочковой фильтрации (СКФ) $<30 \text{ мл/мин}$ (формула СКД-ЕРІ); повышение уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ) и/или аспартатаминотрансферазы (АСТ) более двух норм; некомпенсированный сахарный диабет — СД (сывороточный уровень гликированного гемоглобина $<7\%$); наличие

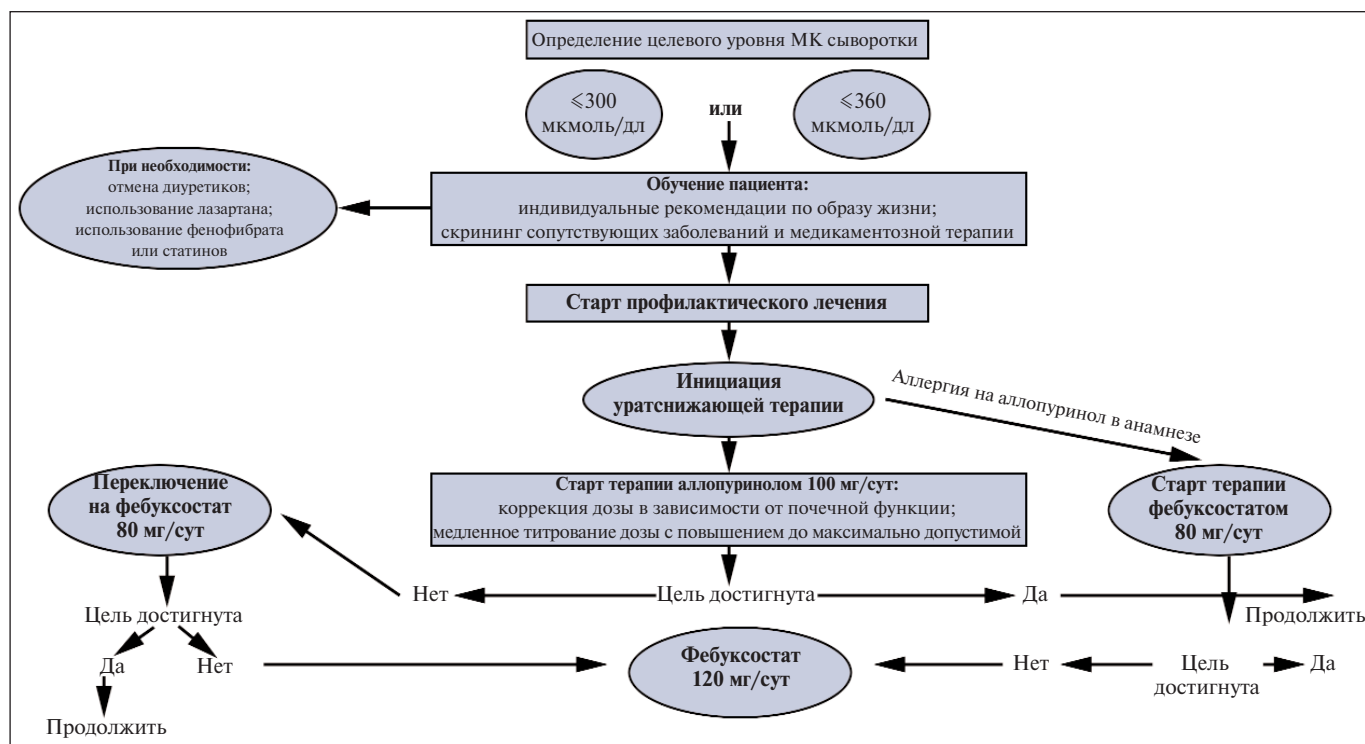


Рис. 1. Рекомендации APP (2017). Уратснижающая терапия [2]
Fig. 1. The guidelines of the Association of Rheumatologists of Russia (2017). Urate-lowering therapy [2]

соматических или психических заболеваний, препятствующих выполнению процедур исследования; одновременное участие пациента в любом другом клиническом исследовании.

Период наблюдения за каждым пациентом охватывал не менее 12 нед непрерывного применения препаратов аллопуринол или фебуксостат в окончательной дозе. Планируемая дальнейшая продолжительность наблюдения — 180 дней.

При инициации уратснижающей терапии использовали аллопуринол в стартовой дозе 100 мг/сут с последующим ее повышением на 100 мг/сут каждые 2–3 нед до достижения целевого уровня МК, который определяли как <360 мкмоль/л либо <300 мкмоль/л у больных с тяжелой тофусной подагрой. Максимально возможная доза аллопуринола — 900 мг/сут; у пациентов с СКФ <60 мл/мин/1,73 м² — 300 мг/сут.

Пациентам, у которых были зарегистрированы неэффективность (не достигнут целевой уровень МК) при использовании максимально возможных доз аллопуринола и/или наличие связанных с ним НР (в том числе по данным анамнеза), назначали фебуксостат в начальной дозе 80 мг/сут, которую при необходимости увеличивали до 120 мг/сут.

Для профилактики приступов острого артрита проводили стандартную противовоспалительную терапию одним из НПВП в минимальных терапевтических дозах или колхицином 0,5 мг/сут, а при их непереносимости или наличии противопоказаний к назначению НПВП и колхицина применяли ГК по 7,5 мг/сут в пересчете на преднизолон. Выбор конкретного препарата осуществлялся врачом индивидуально.

При каждом визите пациенту предлагалось оценить степень выраженности боли и общее состояние здоровья по визуальной аналоговой шкале (ВАШ). У пациентов, полу-

чающих фебуксостат, оценивали сердечно-сосудистую безопасность путем мониторингирования возникновения и/или эволюции соответствующих жалоб по аналогии с рекомендациями Управления по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными средствами США (Food and Drug Administration, FDA).

Лечащий врач собирал данные каждого пациента и вносил их в индивидуальную регистрационную карту при первом визите, а также на 14-й и 90-й день после завершения подбора дозы аллопуринола (фебуксостата). Для пациентов, получавших аллопуринол, были запланированы дополнительные визиты для титрования дозы препарата. Во время визитов для оценки эффективности и переносимости терапии выполнялись обязательные лабораторные исследования, включая общий анализ крови, общий анализ мочи, определение уровня МК, глюкозы, АЛТ, АСТ, креатинина, креатинфосфокиназы (КФК), гликолизированного гемоглобина (HbA1c) и СРБ.

В качестве показателя эффективности рассматривали достижение целевого уровня МК сыворотки.

Статистический анализ проводили с помощью пакета прикладных программ Statistica 12.0 (StatSoft Inc., США) описательной статистики. Результаты представлены в виде средних значений и средних квадратических отклонений ($M \pm SD$) для количественных признаков, имеющих нормальное распределение, в остальных случаях — в виде медианы и интерквартильного интервала (Me [25-й; 75-й перцентили]). В процессе статистической обработки данных применены методы описательной статистики, для сравнения двух независимых групп — критерий Манна–Уитни. Оценку качественных показателей в группах проводили путем анализа таблиц сопряженности методом χ^2 . Различия считали значимыми при $p < 0,05$.

Характеристика пациентов с подагрой (n=54)
Characteristics of gout patients (n=54)

Параметр	Значение
Возраст, годы, М±σ	53,8±14,7
Мужчины/женщины, n (%)	49 (91)/5 (9)
Рост, см, М±σ	178,5±8,9
Масса тела, кг, М±σ	99,3±21,2
ИМТ, кг/м ² , М±σ	31,2±6,4
МК, мкмоль/л, М±σ	536,8±100,8
Креатинин, мкмоль/л, М±σ	101,4±22,7
АСТ, ед/л, Ме [25-й; 75-й перцентили]	19,8 [14,4; 23,4]
АЛТ, ед/л, Ме [25-й; 75-й перцентили]	26,2 [19,0; 33,2]
КФК, ед/л, Ме [25-й; 75-й перцентили]	103 [82; 162]
Глюкоза, ммоль/л, М±σ	6,0±2,2
СРБ, мг/л, Ме [25-й; 75-й перцентили]	2,4 [1,1; 7,6]
Сывороточный уровень HbA1c, %, М±σ	5,6±0,5
СКФ, мл/мин/1,73м ² , М±σ	76,4±20,5
Длительность заболевания, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	9 [5,5; 15,8]
Число пораженных суставов (анамнез), Ме [25-й; 75-й перцентили]	6 [4; 10]
Наличие тофусов, n (%)	33 (61)
Боль по ВАШ, мм, М±σ	69,0±15,8
СД, n (%)	7 (13)
АГ, n (%)	34 (63)
ИМТ >30 кг/м ² , n (%)	27 (50)
ХСН I–II стадии по NYHA, n (%)	1 (2)
СКФ <60 мл/мин/1,73 м ² , n (%)	15 (28)

Результаты. Основные исходные характеристики пациентов представлены в таблице.

Сывороточный уровень креатинина был выше нормы у 21 (39%) пациента, а значения расчетной СКФ <60 мл/мин/1,73 м² выявлены у 28%.

Более чем у половины пациентов (63%) имела АГ, у половины – ожирение (ИМТ >30 кг/м²). У 13% больных был СД II типа, однако средний уровень гликированного гемоглобина у них составил 5,6±0,5%, что соответствует стадии компенсации заболевания.

После 3 мес наблюдения при использовании предложенной схемы терапии целевой уровень МК зарегистрирован у 39 (79%) из 50 пациентов. Цель терапии была достигнута у 15 (71%) из 21 пациента с целевым уровнем МК <360 мкмоль/л и у 24 (73%) из 33 пациентов с целевым уровнем МК <300 мкмоль/л. Стоит отметить, что у 7 из 9 пациентов, которые не достигли целевого уровня МК <300 мкмоль/л, тем не менее он был <360 мкмоль/л. Таким образом, если считать уровень МК <360 мкмоль/л це-

левым для всех пациентов, то цель терапии могла быть достигнута в 92% случаев.

Титрование дозы аллопуринола в рамках исследования проведено у 13 пациентов, 9 (69%) из которых достигли целевого уровня МК, 6 (64%) из них получали препарат по 100–300 мг/сут, 3 (36%) – по 400–600 мг/сут. У 4 (31%) из 13 пациентов была зарегистрирована СКФ <60 мл/мин/1,73м², целевой уровень МК был достигнут у 3 из них при использовании аллопуринола по 100–200 мг/сут. Оставшимся 3 пациентам, у которых не достигнут целевой уровень МК при приеме аллопуринола, а также 38 больным, имевшим в анамнезе указания либо на неэффективность аллопуринола в максимальных дозах, либо на его плохую переносимость (в 5 случаях – зуд кожных покровов, в 6 – крапивница, а в 3 – более чем 2-кратное увеличение уровня АЛТ и АСТ), назначали фебуксостат.

Прием 80 мг/сут фебуксостата (Азурикс®) обеспечил достижение целевого уровня МК у 14 (42%), а 120 мг/сут – у 16 (58%) пациентов. Таким образом, целевой уровень МК на фоне лечения фебуксостатом зафиксирован у 30 (73%) пациентов, снижение уровня МК <360 мкмоль/л – у 35 (85%). Возможность достижения целевого уровня МК при использовании фебуксостата у пациентов с плохой переносимостью и неэффективностью аллопуринола существенно не различалась.

За время 3-месячного наблюдения у 1 пациента, получавшего аллопуринол, наблюдалось развитие НР в виде увеличения сывороточного уровня креатинина до 160 мкмоль/л и снижения СКФ до 36,7 мл/мин/1,73 м²; фебуксостат в данном случае не использовался по причине дальнейшего нарастания сывороточного уровня креатинина и снижения СКФ <30 мл/мин/1,73 м². НР также отмечались у 3 пациентов, получавших фебуксостат (у 2 из них ранее возникали НР на аллопуринол): в 1 случае зарегистрировано развитие крапивницы, в 1 – 5-кратное превышение уровня АЛТ и АСТ и еще в 1 – нарастание сывороточного уровня КФК до 547,8 мкмоль/л и АСТ до 40,7 ед/л (этот пациент для профилактики приступов артрита принимал НПВП, терапия колхицином не назначалась). Пациенты с НР были выведены из исследования. Полученные результаты представлены на рис. 2.

Для профилактики приступов артрита НПВП использовали 10 (19%) пациентов, колхицин – 41 (75%), ГК – 3 (6%).

Таким образом, всем пациентам проводилась уратснижающая и профилактическая противовоспалительная терапия, отказов от лечения не было.

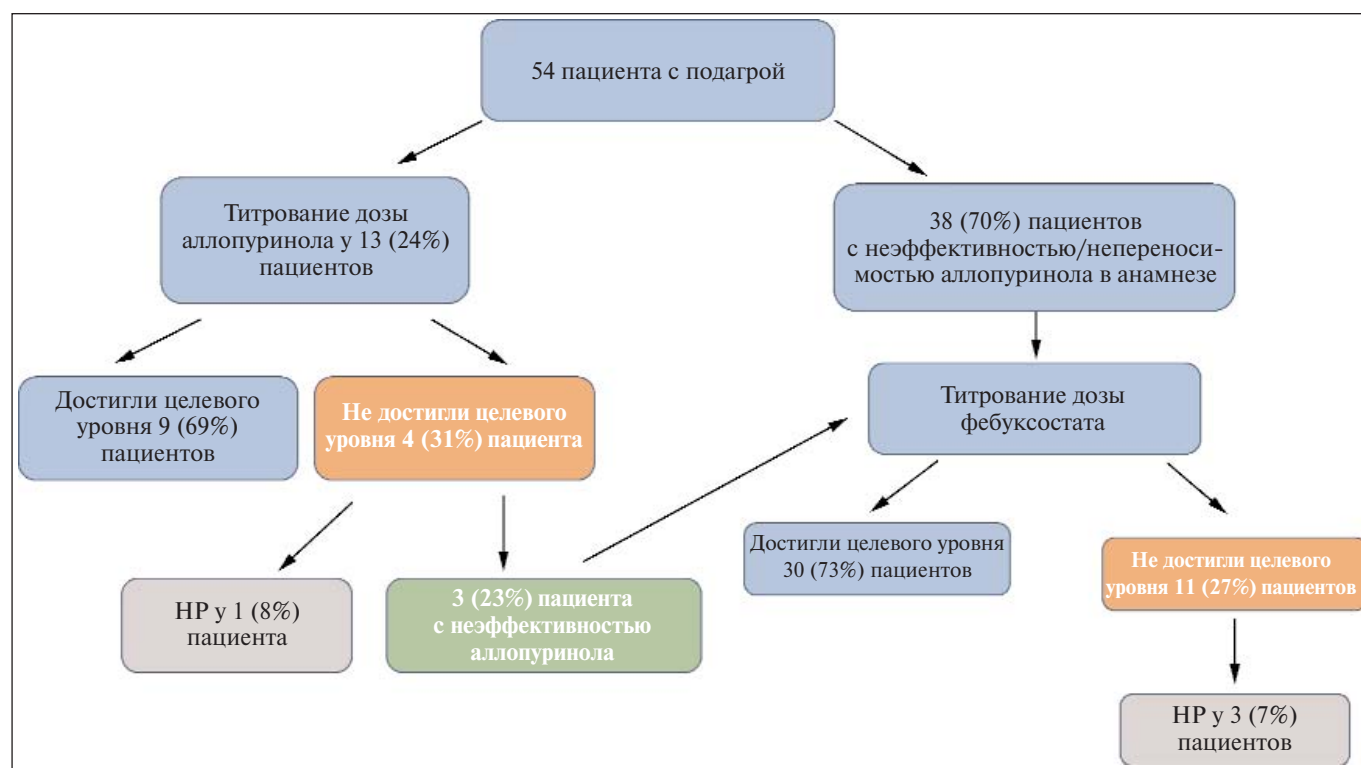


Рис. 2. Возможность достижения целевого уровня МК при использовании национальных рекомендаций по лечению подагры
Fig. 2. The possibility of achieving the UA target when applying national guidelines for the management of gout

Обсуждение. Настоящий анализ предварительных результатов предпринят не столько для сравнения их уже на этом этапе с данными других авторов (что оправданно, скорее, после завершения работы, так как срок наблюдения пока довольно мал), сколько для того, чтобы продемонстрировать возможность практического применения принятых в России национальных рекомендаций по использованию уратснижающей терапии при подагре [1]. Так, в случае выявления низкой приверженности подобной терапии уже в столь короткие сроки, плохой ее переносимости, невозможности добиться желаемого результата следовало бы ставить вопрос как о целесообразности продолжения самого исследования, так и о наличии объективной пользы от применения рекомендаций. Например, рекомендации Американской коллегии врачей общей практики минимизируют показания к уратснижающей терапии при подагре и придают основное значение симптоматическому лечению [16].

В связи с этим хотелось бы остановиться на особенностях настоящей работы, которую характеризует максимальная приближенность к реальной практике за счет сужения критериев невключения (ограничивающихся, по сути, противопоказаниями к применению аллопуринола и фебуксостата). В настоящем исследовании строго соблюдались правила назначения указанных препаратов, включая титрование дозы. Для минимизации риска обострений артрита, частота которых увеличивается при назначении любого уратснижающего средства [17], использовалось профилактическое лечение НПВП, колхицином или ГК. Следует также отметить проспективный характер нашего исследования, тогда как другие подобные работы основаны, как правило, на ретроспективном изучении соблюдения основополагающих принципов терапии, изложенных в тех или иных

рекомендациях, и не анализируют возможность достижения важнейших целей лечения [18–20].

На данном этапе работы заслуживают внимания три важных промежуточных результата. *Во-первых*, это возможность достижения целевого уровня МК в большинстве случаев (79%), причем если унифицированно использовать в качестве целевого сывороточный уровень МК <360 мкмоль/л, то эта цифра увеличится до 92%. Данные значения полностью согласуются с результатами других авторов. Так, по данным L.K. Stamp и соавт. [21], при последовательной эскалации доз аллопуринола целевой уровень МК сывотки был достигнут в 69% случаев, тогда как при использовании низких доз препарата — менее чем у каждого третьего пациента с подагрой. Если же терапия аллопуринолом невозможна или неэффективна, целевой уровень МК достигим почти в 2/3 случаев [9], что также соответствует нашим результатам (79%, а при выборе целевого уровня <360 мкмоль/л для всех пациентов — 92%).

Во-вторых, это отсутствие пациентов, отказавшихся от продолжения приема препаратов, хотя низкая приверженность терапии у больных подагрой давно известна и показана для совершенно разных популяций во многих странах [22–25]. Так, по данным итальянских авторов, уже через 1 мес после начала терапии аллопуринолом лишь 45,9% из 3727 пациентов продолжали принимать препарат [23]. Хорошая комплаентность наших больных может быть связана с назначением в 100% случаев профилактической симптоматической терапии, которая обеспечивает снижение числа рецидивов, тем самым повышая удовлетворенность лечением [26]. Кроме того, более 2/3 больных изначально принимали фебуксостат, титрование дозы которого либо не требуется, либо ограничивается однократным ее повышением с 80 до

120 мг/сут, а, как известно, одной из причин плохой приверженности терапии у пациентов с подагрой является необходимость повышения дозы. При этом приверженность при использовании одной таблетки выше, чем нескольких [27]. Принимая во внимание повышение риска НР при увеличении дозы уратснижающих препаратов, полученный результат можно рассматривать как весьма оптимистичный.

И, в-третьих, наши данные позволяют говорить о хорошей переносимости фебуксостата (Азурикс), в том числе

у тех пациентов, для которых предшествующий прием аллопуринола был невозможен из-за НР.

Заключение. Таким образом, предварительные данные подтверждают эффективность национальных рекомендаций по лечению подагры и предполагают необходимость дальнейшего изучения возможности достижения целевого уровня МК при использовании предложенной схемы уратснижающей и профилактической симптоматической терапии.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. <http://cr.rosminzdrav.ru/#/recomend/174>
2. Насонов ЕЛ, редактор. Российские клинические рекомендации. Ревматология. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2017. С. 253-64.
3. [Nasonov EL, editor. *Rossiiskie klinicheskie rekomendatsii. Revmatologiya* [Russian clinical guidelines. Rheumatology]. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. P. 253-64.]
4. Ughi N, Prevete I, Ramonda R, et al. The Italian Society of Rheumatology clinical practice guidelines for the diagnosis and management of gout. *Reumatismo*. 2019 Sep 23;71(S1):50-79. doi: 10.4081/reumatismo.2019.1176
5. Araujo F, Cordeiro I, Teixeira F, et al. Portuguese recommendations for the diagnosis and management of gout. *Acta Reumatol Port*. 2014 Apr-Jun;39(2):158-71.
6. Hui M, Carr A, Cameron S, et al. The British Society for Rheumatology Guideline for the Management of Gout. *Rheumatology (Oxford)*. 2017 Jul 1;56(7):1246. doi: 10.1093/rheumatology/kex250
7. Graf SW, Whittle SL, Wechalekar MD, et al. Australian and New Zealand recommendations for the diagnosis and management of gout: integrating systematic literature review and expert opinion in the 3e Initiative. *Int J Rheum Dis*. 2015 Mar;18(3):341-51. doi: 10.1111/1756-185X.12557. Epub 2015 Apr 17.
8. Gandhi PK. Cost-Effectiveness Analysis of Allopurinol Versus Febuxostat in Chronic Gout Patients: A U.S. Payer Perspective. *J Manag Care Spec Pharm*. 2015 Feb;21(2):165-75.
9. Jutkowitz E, Choi HK, Pizzi LT, et al. Cost-Effectiveness of Allopurinol and Febuxostat for the Management of Gout. *Ann Intern Med*. 2014 Nov 4;161(9):617-26. doi: 10.7326/M14-0227
10. Becker MA, Schumacher HR, MacDonald PA, et al. Clinical efficacy and safety of successful longterm urate lowering with febuxostat or allopurinol in subjects with gout. *J Rheumatol*. 2009 Jun;36(6):1273-82. doi: 10.3899/jrheum.080814. Epub 2009 Mar 13.
11. White WB, Saag KG, Becker MA, et al. Cardiovascular safety of febuxostat or allopurinol in patients with gout. *N Engl J Med*. 2018 Mar 29;378(13):1200-10. doi: 10.1056/NEJMoa1710895. Epub 2018 Mar 12.
12. MacDonald TM, Ford I, Nuki G, et al. Protocol of the Febuxostat versus Allopurinol Streamlined Trial (FAST): a large prospective, randomised, open, blinded endpoint study comparing the cardiovascular safety of allopurinol and febuxostat in the management of symptomatic hyperuricaemia. *BMJ Open*. 2014 Jul 10;4(7):e005354. doi: 10.1136/bmjopen-2014-005354
13. Цурко ВВ, Громова МА, Елисева МЕ. Уратснижающая терапия подагры, акцент на фебуксостат (по материалам рекомендаций Европейской антиревматической лиги). Трудный пациент. 2017;15(3):24-6. [Tsurko VV, Gromova MA, Eliseeva ME. Urate-lowering therapy for gout, emphasis on febuxostat (based on the recommendations of the EULAR). *Trudnyi patsient*. 2017;15(3):24-6. (In Russ.)].
14. Елисеев МС, Чикина МН. Одноцентровое открытое проспективное исследование влияния комбинированной уратснижающей и противовоспалительной терапии на течение подагры. Русский медицинский журнал. 2019;11(2):90-5. [Eliseev MS, Chikina MN. A single-center open prospective study of the effect of combined urate-lowering and anti-inflammatory therapy on the course of gout. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2019;11(2):90-5. (In Russ.)].
15. <https://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx?s=febuksostat&m=mn>
16. <https://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx?s=allopurinol&m=mn>
17. Qaseem A, Harris RP, Forciea MA. Management of Acute and Recurrent Gout: A Clinical Practice Guideline From the American College of Physicians. *Ann Intern Med*. 2017 Jan 3;166(1):58-68. doi: 10.7326/M16-0570. Epub 2016 Nov 1.
18. Eliseev M, Chikina M, Nasonov E. Prophylaxis of Acute Arthritis at Initiation of Urate-Lowering Therapy in Gout Patients. In: Kurose R, editor. Recent Advances in Gout. 2019. P. 57-70.
19. Perez Ruiz F, Sanchez-Piedra CA, Sanchez-Costa JT, et al. Improvement in Diagnosis and Treat-to-Target Management of Hyperuricemia in Gout: Results from the GEMA-2 Transversal Study on Practice. *Rheumatol Ther*. 2018 Jun;5(1):243-53. doi: 10.1007/s40744-017-0091-1. Epub 2017 Dec 4.
20. Roddy E, Packham J, Obrenovic K, et al. Management of gout by UK rheumatologists: a British Society for Rheumatology national audit. *Rheumatology (Oxford)*. 2018 May 1;57(5):826-30. doi: 10.1093/rheumatology/kex521
21. Slot O. Gout in a rheumatology clinic: results of EULAR/ACR guidelines-compliant treatment. *Scand J Rheumatol*. 2018 May;47(3):194-7. doi: 10.1080/03009742.2017.1350746. Epub 2017 Sep 11.
22. Stamp LK, Chapman PT, Barclay ML, et al. A randomised controlled trial of the efficacy and safety of allopurinol dose escalation to achieve target serum urate in people with gout. *Ann Rheum Dis*. 2017 Sep;76(9):1522-8. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210872. Epub 2017 Mar 17.
23. Kuo CF, Grainge MJ, Mallen C, et al. Rising burden of gout in the UK but continuing suboptimal management: a nationwide population study. *Ann Rheum Dis*. 2015 Apr;74(4):661-7. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204463. Epub 2014 Jan 15.
24. Mantarro S, Capogrosso-Sansone A, Tuccori M, et al. Allopurinol adherence among patients with gout: an Italian general practice database study. *Int J Clin Pract*. 2015 Jul;69(7):757-65. doi: 10.1111/ijcp.12604. Epub 2015 Feb 16.
25. Dehlin M, Ekström EH, Petzold M, et al. Factors associated with initiation and persistence of urate-lowering therapy. *Arthritis Res Ther*. 2017 Jan 17;19(1):6. doi: 10.1186/s13075-016-1211-y.
26. Елисеев МС, Барскова ВГ, Денисов ИС. Динамика клинических проявлений подагры у мужчин (данные 7-летнего ретроспективного наблюдения). Терапевтический архив. 2015;87(5):10-5. [Eliseev MS, Barskova VG, Denisov IS. Dynamics of clinical manifestations of gout in men (data from 7-year retrospective observation). *Terapevticheskii arkhiv*. 2015;87(5):10-5. (In Russ.)].
27. Чикина МН. Профилактика приступов артрита при назначении уратснижающей терапии у больных подагрой. Научно-практическая ревматология. 2018;56(6):760-6. [Chikina MN. Prevention of arthritis attacks

in the use of urate-lowering therapy in patients with gout. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(6):760-6. (In Russ.)].

doi: 10.14412/1995-4484-2018-760-766
27. Perez-Ruiz F, Desideri G. Improving adherence to gout therapy: an expert review. *Ther Clin Risk Manag*. 2018 May 3;14:

793-802. doi: 10.2147/TCRM.S162956. eCollection 2018.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

10.03.2020/15.04.2020/25.04.2020

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья спонсируется компанией «ФП «Оболenskoe» (OBL Pharm). Спонсор участвовал в разработке проекта исследования и поддержке исследовательской программы, а также принятии решения о представлении статьи для публикации. Конфликт интересов не повлиял на результаты исследования. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

This article has been supported by Obolenskoe (OBL Pharm). The sponsor has participated in the development of the investigation project and supported the investigation program, as well as in the decision to submit the article for publication. The conflict of interest has not affected the results of the investigation. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Чикина М.Н. <https://orcid.org/0000-0002-8777-7597>

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

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

Взаимозаменяемость оригинальных ингибиторов фактора некроза опухоли α и биосимиляров в ревматологии: опыт замены оригинального инфликсимаба на Фламмэгис при анкилозирующем спондилите

Муравьев Ю.В., Лебедева В.В., Старкова А.С., Румянцева Д.Г.,
Уримова М.М., Эрдес Ш.

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

Обсуждаются перспективы назначения биосимиляров ингибиторов фактора некроза опухоли α (ФНО α) при воспалительных заболеваниях суставов, их взаимозаменяемость с оригинальными препаратами. Представлены клинические наблюдения замены оригинального инфликсимаба на биосимилар Фламмэгис при анкилозирующем спондилите. Авторы подчеркивают, что сложно прогнозировать взаимозаменяемость оригинальных ингибиторов ФНО α и биосимиляров в ревматологии, и это подтверждают приведенные клинические наблюдения. Они указывают также, что для оптимального использования биоаналогов необходимо постоянное сотрудничество ревматологов, фармакологов и регуляторных органов, направленное на защиту прав пациента с целью обеспечения безопасного, эффективного и качественного лечения. Сделан вывод о целесообразности проведения дальнейших исследований с целью развития специальной системы фармаконадзора в этой сфере.

Ключевые слова: ингибиторы фактора некроза опухоли α ; биосимиляры; ревматоидный артрит; псориатический артрит; анкилозирующий спондилит; Фламмэгис.

Контакты: Юрий Владимирович Муравьев; murawyu@mail.ru

Для ссылки: Муравьев ЮВ, Лебедева ВВ, Старкова АС и др. Взаимозаменяемость оригинальных ингибиторов фактора некроза опухоли α и биосимиляров в ревматологии: опыт замены оригинального инфликсимаба на Фламмэгис при анкилозирующем спондилите. Современная ревматология. 2020;14(2):104–109. DOI: 10.14412/1996-7012-2020-2-104-109

The interchangeability of original tumor necrosis factor- α inhibitors and biosimilars in rheumatology: experience in replacing original infliximab with Flammagis for ankylosing spondylitis

*Muravyev Yu.V., Lebedeva V.V., Starkova A.S., Rumyantseva D.G.,
Urumova M.M., Erdes Sh.*

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

The paper discusses prospects for prescribing tumor necrosis factor- α (TNF- α) inhibitor biosimilars, their interchangeability with original drugs for inflammatory joint diseases. It describes clinical cases when original infliximab is replaced with its biosimilar Flammagis for ankylosing spondylitis. The authors emphasize that it is difficult to predict the interchangeability of original TNF- α inhibitors and biosimilars in rheumatology, and this is confirmed by the above clinical cases. They also indicate that the optimal use of biosimilars requires a constant cooperation of rheumatologists, pharmacologists, and regulatory authorities, which is aimed at protecting the rights of a patient in order to ensure safe, effective and high-quality care. It is concluded that it is advisable to conduct further investigations to develop a special pharmacovigilance system in this area.

Keywords: tumor necrosis factor- α inhibitors; biosimilars; rheumatoid arthritis; psoriatic arthritis; ankylosing spondylitis; Flammagis.

Contact: Yuri Vladimirovich Muravyev; murawyu@mail.ru

For reference: Muravyev YuV, Lebedeva VV, Starkova AS, et al. The interchangeability of original tumor necrosis factor- α inhibitors and biosimilars in rheumatology: experience in replacing original infliximab with Flammagis for ankylosing spondylitis. *Sovremennaya Revmatologiya*=Modern Rheumatology Journal. 2020;14(2):104–109. DOI: 10/14412/1996-7012-2020-2-104-109

Внедрение в конце 90-х годов ингибиторов фактора некроза опухоли α (ФНО α) значительно улучшило исходы таких заболеваний, как ревматоидный артрит (РА), псориазический артрит (ПсА) и анкилозирующий спондилит (АС) [1, 2]. Инфликсимаб, представляющий собой химерные мышино-человеческие моноклональные антитела к ФНО α , был первым генно-инженерным биологическим препаратом (ГИБП), разрешенным для лечения сначала РА, а затем АС [3]. В настоящее время еще четыре ингибитора ФНО α стали доступны для лечения РА, ПсА и АС: этанерцепт (сочетание рецептора ФНО α человека и Fc-участка человеческого иммуноглобулина G1 – IgG1), адалимумаб (рекомбинантное моноклональное антитело к ФНО α , пептидная последовательность которого идентична IgG1 человека), голимумаб (человеческие моноклональные антитела класса IgG1k, которые вырабатываются линией клеток мышиной гибридомы с применением технологии рекомбинантной ДНК), цертолизумаб пэгол (Fab-фрагменты моноклональных антител к ФНО α , связанные с полиэтиленгликолем). Данные, полученные в ряде рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), и 15-летний опыт наблюдательных регистров показали определенную эффективность и безопасность этих препаратов при указанных заболеваниях [4–6]. Поэтому ингибиторы ФНО α являются наиболее широко назначаемыми при воспалительных заболеваниях суставов ГИБП [7–12]. Однако их применение значительно повысило прямые затраты на лечение, что повлияло на политику бюджетных поступлений, потенциально ограничивая возможность назначения ингибиторов ФНО α больным с ревматическими заболеваниями, имеющим, согласно международным рекомендациям, соответствующие показания [13]. Значительное снижение стоимости лечения оказалось возможным благодаря созданию биосимиляров ГИБП [14, 15]. Биосимиляр (biosimilar), или «подобный биологический лекарственный продукт» (similar biological medicinal product), – это воспроизведенное при помощи биотехнологий лекарственное средство (ЛС), схожее с оригинальным биотехнологическим ЛС и представленное на регистрацию после истечения срока действия патента оригинального ЛС [16].

СТ-P13 – первый биосимиляр оригинального инфликсимаба, недавно одобренный Европейским медицинским агентством (European Medicines Agency, EMA) для лечения ревматических заболеваний после сравнительных исследований, включая два РКИ (PLANETA и PLANETRA) [17, 18]. Как показал фармакоэкономический анализ, внедрение СТ-P13 действительно позволяет снизить стоимость и повысить доступность терапии ингибиторами ФНО α [19]. СТ-P13 производится фармакологической компанией Celltrion Inc. (Южная Корея) и продается под торговыми названиями Remsima (Celltrion Inc.) и Inflectra (Hospira Inc., США). В России (а также в странах СНГ и некоторых странах Восточной Европы) СТ-P13 зарегистрирован под торговым названием «Фламмегис» (Flammegis; Egis Pharmaceuticals, Венгрия) [20].

После одобрения биосимиляров весьма важное значение приобрела оценка возможности замены оригинального препарата на биосимиляр. Однако анкетирование специалистов показало, что около половины из них имеют минимальные знания о биосимилярах, а четверть – вообще не слышали о них [21, 22]. Кроме того, с появлением на рынке

более дешевых биоаналогов местные органы здравоохранения очень часто закупают их вместо оригинальных ГИБП. После этого больных с хорошим ответом на лечение оригинальным ГИБП переводят на биоаналог. Однако практика такого перевода не по медицинским показаниям, а по экономическим причинам не всегда оправдана. В качестве иллюстрации такой смены ЛС приводим собственные клинические наблюдения замены оригинального инфликсимаба на Фламмегис при лечении АС.

Клиническое наблюдение 1

Больной М., 24 лет, поступил в клинику ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоной» в августе 2017 г. с жалобами на боль воспалительного ритма высокой интенсивности в шейном, грудном и поясничном отделах позвоночника, эпизоды боли в области тазобедренных суставов. Наблюдается по месту жительства с диагнозом: АС, HLA-B27-ассоциированный, развернутая стадия (двусторонний сакроилиит IV стадии по Kellgren), активность высокая (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index, BASDAI – 5,0; Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index, BASFI – 3,8; Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score, ASDAS – 4,4), с внеаксиальными проявлениями (коксит), ювенильным дебютом, функциональный класс (ФК) II.

Из анамнеза известно, что осенью 2003 г., в возрасте 10 лет, появилась боль в правом, а затем в левом тазобедренном суставе. Симптоматика купировалась применением индометацина в течение 3 нед в сочетании с физиотерапией. Весной 2007 г., после острой респираторной инфекции, возникли боль и скованность в коленных, голеностопных суставах, ограничение объема движений за счет болевого синдрома, периодически субфебрильная температура, астения, повышение СОЭ до 20 мм/ч. По месту жительства был установлен диагноз: ювенильный хронический артрит, активность 2-й степени, ФК II. Получал диклофенак, вольтарен, мелоксикам в терапевтических дозах, без существенного эффекта. С сентября 2007 г. начата терапия сульфасалазином по 1250 мг/сут, доза которого затем была увеличена до 1500 мг/сут. В марте 2009 г. при обследовании сохранялся артрит коленных, голеностопных суставов, появились выраженная боль воспалительного ритма в позвоночнике и высокая лабораторная активность: СОЭ 36 мм/ч, СРБ 4+. К лечению подключен второй базисный противовоспалительный препарат (БПВП) – метотрексат (МТ) по 10 мг/нед. В октябре 2009 г. в связи с недостаточной эффективностью БПВП было рекомендовано начать терапию ингибитором ФНО α – инфликсимабом (Ремикейд). И в феврале 2010 г. после курса противотуберкулезной терапии (положительная проба Манту, в легких очагов не было), продолжавшегося 3 мес, начата терапия Ремикейдом по 300 мг (5 мг/кг) по схеме 0-я, 2-я, 6-я неделя и далее каждые 8 нед. На фоне лечения была отмечена выраженная положительная динамика в виде снижения лабораторной активности, купирования боли и скованности в позвоночнике и суставах, увеличения объема движений в них. Поскольку 6-я инфузия была проведена с нарушением режима введения (отсрочена на месяц) и отмечалось развитие инфузионной реакции (гиперемия лица и плечевого пояса), препарат был введен не в полном объеме. В ноябре 2010 г. (через 6 нед после последней инфузии) вновь зафиксировано повышение лабораторных показателей активности заболевания, возобновление боли в суставах и позвоночнике, в связи с чем доза МТ была увеличена до 15 мг/нед, проведено 7-е введение

Ремикейда (по 5 мг/кг) с хорошим эффектом. Далее получал препарат по месту жительства регулярно, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) по требованию (не более 3 раз в неделю перед очередной инфузией препарата). В течение 2016 г. длительность эффекта Ремикейда уменьшилась до 5–6 нед, в связи с усилением боли в позвоночнике и тазобедренных суставах, повышением СОЭ и уровня СРБ увеличилась потребность в НПВП (принимал ежедневно в течение 2–3 нед перед очередным введением ГИБП). В декабре 2016 г. вместо очередного введения инфликсимаба впервые проведена инфузия Фламмегиса, после чего в течение недели беспокоили тошнота и рвота (до 3 раз в сутки в первые 3 дня). Клинического улучшения не наступило, хотя наблюдалось снижение лабораторных показателей воспалительной активности. После этого было осуществлено 3 введения Ремикейда, отмечался хороший эффект в течение 5–6 нед и отсутствовали неблагоприятные реакции (НР).

Поступил в ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» через 9 нед после последнего введения Ремикейда. При осмотре обращали на себя внимание выраженный гиперкифоз грудного и сглаженность поясничного отделов позвоночника, болезненность при перкуссии по остистым отросткам верхнегрудного отдела позвоночника, болезненность при отведении в тазобедренных суставах. Функциональные тесты: ротация в шейном отделе 65°, расстояние «затылок – стена» – 1,5 см, экскурсия грудной клетки – 4,0 см, боковые наклоны – 12 см с двух сторон, расстояние между лодыжками – 100 см. BASDAI – 5,0, BASFI – 2,7, ASDAS_{CRP} – 4,4; СОЭ (по Панченкову) – 44 мм/ч, СРБ – 77,1 мг/л.

Принимая во внимание высокую активность заболевания, факторы неблагоприятного прогноза (вовлечение шейного отдела позвоночника и тазобедренных суставов, НР, связанные с использованием Фламмегиса), эффективность терапии Ремикейдом, отсутствие в регионе возможности на тот момент продолжить терапию другим ингибитором ФНОα, было принято решение продолжить терапию Ремикейдом по 300 мг (5 мг/кг). В дальнейшем из-за недостаточного эффекта Ремикейда было рекомендовано заменить его на этанерцепт.

Клиническое наблюдение 2

Больной П., 42 лет, поступил в клинику ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» в сентябре 2017 г. с жалобами на боль воспалительного ритма и ограничение подвижности во всех отделах позвоночника, боль и припухание правого лучезапястного сустава, левого коленного сустава, утреннюю скованность в позвоночнике до 3 ч. Наблюдался по месту жительства с диагнозом: АС, поздняя стадия (анкилоз крестцово-подвздошных суставов, синдесмофиты во всех отделах позвоночника), активность высокая (BASDAI – 6,8, ASDAS_{CRP} – 4,0), с внеаксиальными проявлениями (артрит, энтезит), ФК III. Состояние после тотального эндопротезирования тазобедренных суставов в 2015 г.

Из анамнеза известно, что боль в поясничном отделе позвоночника беспокоит с 20-летнего возраста, затем присоединились рецидивирующий артрит левого коленного сустава, лучезапястных и дистальных межфаланговых суставов кистей. Диагноз АС установлен по месту жительства в 2001 г. Принимал различные НПВП в максимальных терапевтических дозах, сульфасалазин по 2 г/сут в течение 1 года (отме-

нен из-за тошноты и неэффективности). В течение 6 мес использовал плаквенил 200 мг/сут, лечение которым также прекращено из-за неэффективности. С 2003 г. был назначен МТ 10 мг/нед, который пациент получал до 2016 г., но и этот препарат отменен в связи с неэффективностью. Ежегодно проводились внутрисуставные и паравerteбральные введения глюкокортикоидов. В 2006 г. в связи с высокой активностью заболевания назначена терапия Ремикейдом в дозе 5 мг/кг (500 мг) по стандартной схеме. Благодаря лечению купировались боль в позвоночнике, периферический артрит, НР не наблюдалось. В декабре 2015 г. на фоне низкой активности заболевания проведено тотальное эндопротезирование тазобедренных суставов. В конце декабря 2016 г. начаты инфузии Фламмегиса в дозе 500 мг по стандартной схеме (1 раз в 8 нед), однако на 3-й неделе после первой же инфузии наступила потеря эффекта в виде усиления боли воспалительного ритма во всех отделах позвоночника, рецидива артрита коленных, лучезапястных суставов, повышения лабораторных показателей активности. Последняя инфузия Фламмегиса – 26 июня 2017 г., после чего из-за неэффективности препарат был отменен по месту жительства.

Поступил в ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» через 10 нед после последней инфузии ингибитора ФНОα. При осмотре: артрит левого коленного сустава, артрит с пролиферативными изменениями дистальных межфаланговых суставов II, III пальцев левой кисти, сгибательная контрактура проксимального межфалангового сустава V пальца правой кисти (45°), сгибательная контрактура правого лучезапястного сустава, грудной гиперкифоз, сглаженность поясничного лордоза, экскурсия грудной клетки – 2,0 см. Выраженное ограничение подвижности во всех отделах позвоночника: ротация в шейном отделе позвоночника – 0°, модифицированный тест Шобера – 1,5 см, боковое сгибание в поясничном отделе – по 1,0 см с двух сторон, расстояние между лодыжками – 96 см, расстояние «козелок – стена» – 28 см. Энтезит задних остей подвздошных костей. BASDAI – 7,8, ASDAS_{CRP} – 4,8, BASFI – 5,6; СОЭ по Панченкову – 52 мм/ч, СРБ – 199 мг/л.

В связи с высокой клинико-лабораторной активностью, неэффективностью ранее проводимой терапии БПВП, НПВП в максимальных терапевтических дозах и биосимиляром ГИБП (Фламмегис) начата терапия ингибитором ФНОα – адалимумабом в дозе 40 мг подкожно, 1 раз в 2 нед. Однако после 3 мес такой терапии эффекта не было. В дальнейшем назначен голимумаб 50 мг подкожно, 1 раз в 4 нед. На фоне лечения отмечается положительная динамика: купирование боли воспалительного ритма во всех отделах позвоночника, а также артрита, энтезита, снижение СОЭ по Панченкову до 17 мм/ч.

Обсуждение

Ситуацию с заменой оригинального инфликсимаба на биосимиляр при АС хорошо описывает четверостишие известного поэта-переводчика И.М. Ивановского, правда, посвященное неточности перевода:

«Луна взошла на небосвод
И отразилась в луже.
Как стихотворный перевод –
Похоже, но похуже».

Недавно сформулированные предварительные положения и рекомендации Общероссийской общественной орга-

низации «Ассоциация ревматологов России», касающиеся места биосимиляров в ревматологии [20]:

- биоаналоги (биосимиляры) — генно-инженерные биологические (биофармацевтические) препараты, производство которых соответствует стандартам, разработанным органами здравоохранения Российской Федерации, продемонстрировали сходство биоаналога с оригинальным (референтным) препаратом в отношении качества, биологической активности, безопасности и эффективности в процессе двойных слепых контролируемых исследований, основанных на прямом (head-to-head) сравнении биоаналога с оригинальным препаратом;

- при назначении любого ГИБП определяющими принципами должны быть эффективность и безопасность лечения, а не только экономическая целесообразность;

- выбор оригинального препарата или его биоаналога для лечения конкретного больного должен зависеть исключительно от мнения высококвалифицированного врача-ревматолога (или руководителя учреждения);

- все оригинальные препараты и их биоаналоги следует выписывать с использованием торгового наименования (brand name), а не международного непатентованного названия (International Nonproprietary Name, INN) — это позволит избежать автоматической (или случайной) замены оригинального (референтного) препарата на биоаналог на уровне аптечной сети, а также отслеживать эффективность и безопасность того или иного лекарственного препарата в рамках фармаконадзора;

- так как биоаналоги ГИБП не являются дженериками оригинальных ГИБП, они не могут автоматически заменяться один на другой. Замена препаратов может осуществляться только на основе консенсуса лечащего врача и больного;

- поскольку проблема безопасности лечения в равной степени актуальна как для оригинального (референтного) препарата, так и для его биоаналога, необходимо развитие специальной системы фармаконадзора в рамках национального регистра;

- если оригинальный (референтный) препарат имеет несколько показаний для применения, их экстраполяция для биоаналогов должна основываться на рекомендациях национальных регуляторов;

- в случае необходимости каждое показание, зарегистрированное для оригинального (референтного) препарата, следует подтверждать в специально спланированных РКИ, основанных на прямом сравнении биоаналога и оригинального (референтного) препарата, — эффективность и безопасность биоаналогов при разных заболеваниях могут различаться;

- для оптимального использования биоаналогов необходимо постоянное сотрудничество ревматологов, фармакологов и регуляторных органов, направленное на защиту прав пациента с целью обеспечения безопасного, эффективного и качественного лечения.

Под термином «биосимиляр» понимают полученное с помощью биотехнологий воспроизведенное ЛС, которое может быть разрешено к медицинскому применению после истечения срока действия патента на оригинальное активное вещество [23]. Однако биодженериками такие лекарственные препараты назвать нельзя. Действующее вещество воспроизведенного биотехнологического препарата, в отличие от «классических» дженериков, не может быть идентично таковому оригинального, потому что разнятся мето-

ды их получения и очистки, а это влияет на фармакокинетику и иммуногенность. Поэтому регуляторные органы США и Европейского союза считают такие препараты биоаналогами (биосимилярами), что является основанием для проведения серьезных, но более коротких сравнительных исследований их биологической активности, безопасности и эффективности [24, 25]. Внедрение биосимиляров, с одной стороны, является весьма полезным направлением, позволяющим восполнить неудовлетворенную медицинскую потребность, расширяя доступ к лечению воспалительных заболеваний суставов дорогостоящими ГИБП [19, 26]. Но, с другой стороны, возникают вопросы относительно кратковременных и долговременных различий, касающихся эффективности и безопасности биосимиляров и оригинальных ГИБП [27, 28]. Поскольку инфликсимаб был первым ингибитором ФНО α , поступившим в аптечную сеть для лечения ревматических заболеваний, он оказался также первым среди препаратов этой группы с истекшим сроком действия лицензии, что способствовало созданию его биосимиляров, как уже одобренных, так и еще изучающихся [17, 18]. После одобрения биосимиляра очень важно оценить возможность замены им оригинального препарата или перевода с одного биосимиляра на другой. Однако проблема взаимозаменяемости пока недостаточно изучена не только для биосимиляров, но и для оригинальных ГИБП в целом. Согласно документам Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (Food and Drug Administration, FDA) США, взаимозаменяемость ГИБП относительно биосимиляров означает соответствие дополнительным стандартам по взаимозаменяемости [29]. В настоящее время нет биосимиляров с одобренным статусом взаимозаменяемости, которая может быть подтверждена для какого-либо из них.

Биосимиляр следует отличать от дженерика — воспроизведенного ЛС, содержащего такую же фармацевтическую субстанцию или комбинацию таких же фармацевтических субстанций в такой же лекарственной форме, что и оригинальное ЛС, и поступившего в обращение после него [30]. Таким образом, дженерик — это ЛС, аналогичное оригинальному препарату, полученное с помощью химического синтеза. Чтобы он был терапевтически эквивалентен запатентованному ЛС, необходимо лишь доказать идентичность химической формулы одного или нескольких действующих веществ и провести фармакокинетические исследования. Поскольку нет необходимости проводить клинические исследования дженериков, они дешевле и быстрее выводятся на рынок. Иная ситуация с биосимилярами. Это сложные пептидные молекулы, структура которых подвержена изменениям при незначительных модификациях технологического процесса (температура, давление, кислород, влияние вспомогательных веществ и упаковки), поэтому очень сложно прогнозировать взаимодействия внутри молекулы белка [31].

Таким образом, взаимозаменяемость — сложная правовая конструкция, в которой соединены нормы двух разных федеральных законов (ФЗ): от 26 июля 2006 г. №135-ФЗ «О защите конкуренции» и от 12 апреля 2010 г. №61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств». В связи с этим участникам рынка следует обратить внимание на то, что при применении законодательства о защите конкуренции возникает возможность самостоятельной интерпретации вопросов взаимозаменяемости лекарственных препаратов. В России пока

не проработана нормативно-правовая база, касающаяся взаимозаменяемости оригинальных биопрепаратов и биосимиляров. И хотя в ФЗ №61 «Об обращении лекарственных средств» в текущей редакции было введено определение понятия «биоаналог», специальных требований к регистрации и обращению биоподобных препаратов до сих пор

нет [32]. Поэтому сложно прогнозировать взаимозаменяемость оригинальных ингибиторов ФНО α и биосимиляров в ревматологии, что подтверждается нашими наблюдениями и позволяет обсуждать целесообразность проведения дальнейших исследований с целью развития специальной системы фармаконадзора.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Caporali R, Pallavicini FB, Filippini M, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with anti-TNF-alpha agents: a reappraisal. *Autoimmun Rev*. 2009 Jan;8(3):274-80. doi: 10.1016/j.autrev.2008.11.003. Epub 2008 Nov 17.
2. Sieper J, Poddubnyy D. New evidence on the management of spondyloarthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2016 May;12(5):282-95. doi: 10.1038/nrrheum.2016.42. Epub 2016 Apr 7.
3. Klotz U, Teml A, Schwab M. Clinical pharmacokinetics and use of infliximab. *Clin Pharmacokinet*. 2007;46(8):645-60.
4. Nam JL, Ramiro S, Gaujoux-Viala C, et al. Efficacy of biological disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the 2013 update of the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2014 Mar;73(3):516-28. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204577. Epub 2014 Jan 7.
5. Maxwell LJ, Zochling J, Boonen A, et al. TNF-alpha inhibitors for ankylosing spondylitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Apr 18; (4):CD005468. doi: 10.1002/14651858.CD005468.pub2
6. Ash Z, Gaujoux-Viala C, Gossec L, et al. A systematic literature review of drug therapies for the treatment of psoriatic arthritis: current evidence and meta-analysis informing the EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2012 Mar;71(3):319-26. doi: 10.1136/ard.2011.150995. Epub 2011 Jul 28.
7. Smolen JS, Landewe R, Breedveld FC, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. *Ann Rheum Dis*. 2014 Mar;73(3):492-509. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204573. Epub 2013 Oct 25.
8. Singh JA, Saag KG, Bridges SL Jr, et al. 2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheum*. 2016 Jan;68(1):1-26. doi: 10.1002/art.39480. Epub 2015 Nov 6.
9. Braun J, van den Berg R, Baraliakos X, et al. 2010 Update of the ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2011 Jun;70(6):896-904. doi: 10.1136/ard.2011.151027
10. Ward MM, Deodhar A, Akl EA, et al. American College of Rheumatology/ Spondylitis Association of America/ Spondyloarthritis Research and Treatment Network 2015 Recommendations for the Treatment of Ankylosing Spondylitis and Nonradiographic Axial Spondyloarthritis. *Arthritis Rheum*. 2016 Feb;68(2):282-98. doi: 10.1002/art.39298. Epub 2015 Sep 24.
11. Coates LC, Kavanaugh A, Mease PJ, et al. Group for research and assessment of psoriasis and psoriatic arthritis 2015 treatment recommendations for psoriatic arthritis. *Arthritis Rheum*. 2016 May;68(5):1060-71. doi: 10.1002/art.39573. Epub 2016 Mar 23.
12. Gossec L, Smolen JS, Ramiro S, et al. European League Against Rheumatism (EULAR) recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2015 update. *Ann Rheum Dis*. 2016 Mar;75(3):499-510. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208337. Epub 2015 Dec 7.
13. Lapadula G, Ferraccioli GF. Biosimilars in rheumatology: pharmacological and pharmacoeconomic issues. *Clin Exp Rheumatol*. 2012 Jul-Aug;30(4 Suppl 73):S102-6. Epub 2012 Oct 18.
14. Dranitsaris G, Amir E, Dorward K. Biosimilars of biological drug therapies: regulatory, clinical and commercial considerations. *Drugs*. 2011 Aug 20;71(12):1527-36. doi: 10.2165/11593730-000000000-00000
15. Goel N, Chance K. Biosimilars in rheumatology: understanding the rigor of their development. *Rheumatology (Oxford)*. 2017 Feb;56(2):187-97. doi: 10.1093/rheumatology/kew206. Epub 2016 May 30.
16. The Commission of the European Communities (2003) Commission Directive 2003/63/EC of 25 June 2003 amending Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council on the Community code relating to medicinal products for human use. Available from: <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2003:159:0046:0094:EN:PDF>
17. Park W, Hrycaj P, Jeka S, et al. A randomised, double-blind, multicentre, parallel-group, prospective study comparing the pharmacokinetics, safety, and efficacy of CT-P13 and innovator infliximab in patients with ankylosing spondylitis: the PLANETAS study. *Ann Rheum Dis*. 2013 Oct;72(10):1605-12. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-203091. Epub 2013 May 16.
18. Yoo DH, Hrycaj P, Miranda P, et al. A randomised, double-blind, parallel-group study to demonstrate equivalence in efficacy and safety of CT-P13 compared with innovator infliximab when coadministered with methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis: the PLANETRA study. *Ann Rheum Dis*. 2013 Oct;72(10):1613-20. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-203090. Epub 2013 May 16.
19. Gulacsi L, Brodsky V, Bajó P, et al. Biosimilars for the management of rheumatoid arthritis: economic considerations. *Expert Rev Clin Immunol*. 2015;11 Suppl 1:S43-52. doi: 10.1586/1744666X.2015.1090313
20. Насонов Е.Л. Биоаналоги в ревматологии. Научно-практическая ревматология. 2016;54(6):628-40. [Nasonov EL. Biosimilars in rheumatology. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2016; 54(6):628-40. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2016-628-640
21. Dolinar RO, Reilly MS. Biosimilars naming, label transparency and authority of choice — survey findings among European physicians. *G B I J*. 2014;3(2):58-62.
22. Danese S, Fiorino G, Michetti P. Viewpoint: Knowledge and viewpoints on biosimilar monoclonal antibodies among members of the European Crohn's and Colitis Organization. *J Crohns Colitis*. 2014 Nov;8(11):1548-50. doi: 10.1016/j.crohns.2014.06.007. Epub 2014 Jul 6.
23. Проект Федерального закона от 21.01.2013 г. «О внесении изменений в Федеральный закон «Об обращении лекарственных средств» и в статью 333.32.1. части второй Налогового кодекса Российской Федерации». [The project of the Federal law dated 21.01.2013. «On amendments to the Federal law» on circulation of medicinal products «and article 333.32.1. of part two of the Tax code of the Russian Federation».]
24. European Medicines Agency. Guideline on similar biological medicinal products; 2014. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2014/10/WC500176768
25. Food and Drug Administration. Biosimilars: Additional Questions and Answers Regarding Implementation of the Biologics Price Competition and Innovation Act of 2009 Guidance for Industry; 2009. Available from: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/.../Guidances/UCM273001.pdf>
26. Jha A, Upton A, Dunlop WCN, Akehurst R. The budget impact of biosimilar infliximab (Remsima®) for the treatment of autoimmune diseases in five European Countries. *Adv Ther*. 2015 Aug;32(8):742-56. doi: 10.1007/s12325-

015-0233-1. Epub 2015 Sep 5.

27. Scheinberg MA, Kay J. The advent of biosimilar therapies in rheumatology — «О brave new world». *Nat Rev Rheumatol*. 2012 Jun 5;8(7):430-6. doi: 10.1038/nrrheum.2012.84

28. Roger SD, Mikhail A. Biosimilars: opportunity or cause for concern. *J Pharm Pharm Sci*. 2007;10(3):405-10.

29. U.S. Food and Drugs Administration. Information on biosimilars. Available from: <http://www.fda.gov/Drugs/Development>

ApprovalProcess/HowDrugsareDevelopedandApproved/ApprovalApplications/TherapeuticBiologicApplications/Biosimilars/default.htm

30. Об обращении лекарственных средств: Федеральный закон от 12.04.2010 № 61-ФЗ (ред. от 12.03.2014). Доступ из справочно-правовой системы «Консультант Плюс». [On circulation of medicines: the Federal law of 12.04.2010 N 61-FZ (as amended on 12.03.2014). Access from the legal reference system «Consultant Plus».]

31. Misra A. Are biosimilars really generics? *Expert Opin Biol Ther*. 2010 Apr;10(4):489-94. doi: 10.1517/14712591003662615

32. Федеральный закон от 12.04.2010 № 61-ФЗ (ред. от 03.07.2016) «Об обращении лекарственных средств». [Federal law of 12.04.2010 N 61-FZ (ed. from 03.07.2016) «On circulation of medicinal products».]

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

4.07.2018/1.09.2029/20.10.2019

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

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

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

Муравьев Ю.В. <https://orcid.org/0000-0001-5394-883X>

Лебедева В.В. <https://orcid.org/0000-0001-8338-5441>

Старкова А.С. <https://orcid.org/0000-0002-3173-773X>

Румянцева Д.Г. <https://orcid.org/0000-0002-1684-1213>

Урумова М.М. <https://orcid.org/0000-0002-9755-5760>

Эрдес Ш. <https://orcid.org/0000-0003-3195-5187>

COVID-19: новый вызов ревматологам

Белов Б.С., Каратеев А.Е.

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

В настоящее время инфекция, вызванная новым коронавирусом — COVID-19, рассматривается мировым сообществом как чрезвычайная ситуация глобального значения. Особенно обеспокоены этой проблемой ревматологи, поскольку пациенты с иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями (ИВРЗ) имеют повышенный риск развития инфекционных заболеваний и получают лечение препаратами, оказывающими иммуносупрессивное действие. Применение базисных противовоспалительных препаратов и генно-инженерных биологических препаратов увеличивает частоту серьезных инфекций, но недостаточный контроль активности ИВРЗ (или его отсутствие) является еще большим фактором риска инфекционных осложнений. Кроме того, в современных условиях существенно возрастает роль вакцинации, в первую очередь против гриппа и пневмококковой инфекции, поскольку у больных с ИВРЗ риск летальных исходов от инфекций дыхательных путей достаточно высок, что весьма актуально в условиях текущей пандемии COVID-19.

В статье представлены современные данные о частоте вирусных инфекций у больных с ИВРЗ, а также рассмотрены возможности применения противоревматических препаратов в терапии COVID-19.

Ключевые слова: COVID-19; иммуновоспалительные ревматические заболевания; нестероидные противовоспалительные препараты; гидроксихлорохин; тоцилизумаб; барицитиниб.

Контакты: Борис Сергеевич Белов; belovbor@yandex.ru

Для ссылки: Белов БС, Каратеев АЕ. COVID-19: новый вызов ревматологам. Современная ревматология. 2020;14(2):110–116.

DOI: 10.14412/1996-7012-2020-2-110-116

COVID-19: the new challenge for rheumatologists

Belov B.S., Karateev A.E.

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

Currently, the infection caused by the new coronavirus COVID-19 is considered by the global community as an emergency of international concern. Rheumatologists are particularly concerned about this problem, since patients with immune-mediated inflammatory rheumatic diseases (IMIRDs) are at higher risk for infectious diseases and receive immunosuppressive treatment. The use of disease-modifying antirheumatic drugs and biological agents increases the incidence of serious infections, but insufficient/no monitoring of IMIRD activity is an even greater risk factor for infectious complications. In addition, the role of vaccination mainly against influenza and pneumococcal infection is substantially increasing in modern conditions, since the risk of death from respiratory tract infections is quite high in patients with IMIRDs, which is very important in the context of the current COVID-19 pandemic.

The paper presents an update on the incidence of viral infections in patients with IMIRDs and also discusses whether antirheumatic drugs can be used to treat COVID-19.

Keywords: COVID-19; immune-mediated inflammatory rheumatic diseases; nonsteroidal anti-inflammatory drugs; hydroxychloroquine; tocilizumab; baricitinib.

Contact: Boris Sergeevich Belov; belovbor@yandex.ru

For reference: Belov BS, Karateev AE. COVID-19: the new challenge for rheumatologists. *Sovremennaya Revmatologiya*=Modern Rheumatology Journal. 2020;14(2):110–116. **DOI:** 10/14412/1996-7012-2020-2-110-116

В декабре 2019 г. в г. Ухане (провинция Хубэй, КНР) была зарегистрирована вспышка новой коронавирусной инфекции, получившей название 2019-CoV. 11.02.2020 г. ВОЗ предложила официальное название инфекции, вызванной новым коронавирусом — COVID-19 (Coronavirus disease-19). Тогда же Международный комитет по таксономии вирусов присвоил официальное название возбудителю инфекции SARS-CoV-2 (Severe acute respiratory syndrome coronavirus-2). С момента первой вспышки инфекция быстро распространилась по миру, вследствие чего 30.01.2020 г. ВОЗ объявила ее распространение чрезвычайной ситуацией международного значения в области здравоохранения, а 11.03.2020 г. —

пандемией. Эпидемиологическая картина постоянно меняется: по состоянию на вторую половину апреля 2020 г. в мире насчитывалось 200 стран, в которых зарегистрировано более 2200 тыс. случаев заболевания, в том числе более 150 тыс. верифицированных летальных исходов.

В контексте данной ситуации представляется чрезвычайно важным определение значимости COVID-19 для пациентов, страдающих иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями (ИВРЗ). С одной стороны, быстрое и неконтролируемое распространение эпидемии COVID-19 может представлять для данной категории больных особую опасность, поскольку частота инфекционных заболеваний у

них повышена вследствие негативного влияния на иммунную систему как самих ИВРЗ, так многих противоревматических препаратов, оказывающих иммуносупрессивное действие. С другой стороны, данные, полученные при изучении патогенеза COVID-19, стали основанием для использования в лечении данного заболевания препаратов, широко применяемых в ревматологии.

В условиях отсутствия полноценной информации о частоте COVID-19 у ревматологических больных возникает ряд вопросов относительно оптимальной стратегии терапии ИВРЗ в этот период. Поэтому, на наш взгляд, будет целесообразным дать представление о риске вирусных инфекций у больных с ИВРЗ с особым акцентом на данные, полученные за время указанной пандемии, а также обозначить потенциальные преимущества и/или недостатки основных противоревматических препаратов, которые в настоящее время применяются или планируются к применению у больных COVID-19.

Инфекция COVID-19

Коронавирус SARS-CoV-2 является одноцепочечным РНК-содержащим вирусом, принадлежащим к семейству *Coronaviridae*. Как и некоторые представители этого семейства (коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома — SARS-CoV и коронавирус ближневосточного респираторного синдрома — MERS-CoV), данный возбудитель отнесен ко второй группе патогенности. Генетическая последовательность SARS-CoV-2 как минимум на 79% сходна с таковой SARS-CoV [1]. Структурное моделирование, выполненное с использованием расшифрованного генома вируса, продемонстрировало, что рецептор-связывающий S-белок вируса имеет достаточно высокую аффинность к ангиотензинпревращающему ферменту-2 (АПФ-2) и может использовать его как «входные ворота» для проникновения в клетку [2]. При этом указанная аффинность у вируса SARS-CoV-2 в 10–20 раз выше, чем у SARS-CoV, что объясняет более высокую контагиозность первого. АПФ-2 — мембранный белок I типа, который широко представлен на клетках почек, сердца, желудочно-кишечного тракта и, что крайне важно, на эпителиальных альвеолярных клетках легких, обширное поражение которых обуславливает тяжесть течения болезни [3]. При этом связывание SARS-CoV-2 с АПФ-2 приводит к избыточному накоплению ангиотензина II типа, что рассматривается как важный элемент патогенеза острого респираторного дистресс-синдрома и миокардита.

В развитии COVID-19-ассоциированного поражения внутренних органов центральное значение придается неконтролируемой гиперпродукции цитокинов, получившей название «цитокиновый шторм». Суть этой потенциально жизнеугрожающей реакции иммунной системы состоит в неконтролируемой и не несущей защитной функции гиперпродукции широкого спектра провоспалительных цитокинов: интерлейкинов (ИЛ) 1, 6, 7, 8, 17, гранулоцитарного колонистимулирующего фактора, фактора некроза опухоли α (ФНО α) и др., а также хемокинов (CCL1, 3, 5 и др.), развивающейся в ответ на вирусную инфекцию. Это приводит к системной активации клеток воспалительного ответа (макрофагов, нейтрофилов, лимфоцитов), которые, в свою очередь, синтезируют все большее количество цитокинов, что формирует порочный круг. Такая гиперпродукция цитокинов была зарегистрирована при наиболее тяжелых фор-

мах COVID-19 [4]. При этом клиническая картина цитокинового шторма, вызванного вирусной инфекцией, была сходна с таковой при вторичном лимфогистиоцитарном синдроме взрослых, синдроме активации макрофагов (встречающемся в ревматологии в виде осложнения у пациентов с ювенильным идиопатическим артритом, болезнью Стилла взрослых, системной красной волчанкой и др.) и синдроме высвобождения цитокинов при CAR-T-клеточной терапии в онкологии. Основными клинико-лабораторными проявлениями указанных состояний являются интермиттирующая лихорадка, поражение легких (включая SARS), наблюдаемое у 50% больных, цитопения и гиперферритинемия [5]. Китайские авторы установили, что нарастание концентрации ИЛ6, ферритина и D-димера, являющихся биомаркерами цитокинового шторма, имело прямую корреляцию с тяжестью COVID-19-инфекции и вероятностью летального исхода [6, 7]. Таким образом, феномен цитокинового шторма является важнейшей составляющей в патогенезе COVID-19 и одной из «мишеней», на которую должны быть нацелены терапевтические мероприятия у этих пациентов.

Риск развития респираторной инфекции у больных с ИВРЗ

Как указывалось выше, больные с ИВРЗ имеют повышенный риск инфекции по сравнению с общей популяцией. Эта тенденция является, прежде всего, отражением иммунопатологических нарушений, присущих всем ИВРЗ, и имеет четкую ассоциацию со степенью активности заболевания. Анализ, включавший 16 242 больных из регистра CORRONA, показал, что нарастание индекса DAS28 на 0,6 повышало частоту амбулаторных инфекций на 4% ($p=0,01$), серьезных инфекций, требовавших госпитализации, — на 25% ($p=0,03$) [8]. Позже данные этого регистра продемонстрировали, что по сравнению с больными, достигшими клинической ремиссии ($CDAI \leq 2,8$), риск развития серьезных инфекций значимо повышался у пациентов с низкой и умеренной активностью заболевания. Так, частота случаев инфекций составила у больных с ремиссией 1,03 (95% доверительный интервал, ДИ 0,85–1,26), у больных с низкой активностью — 1,92 (95% ДИ 1,68–2,19), с умеренной активностью — 2,51 (95% ДИ 2,23–2,82) на 100 пациентов/лет [9]. В исследовании, выполненном в ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», показано, что у больных ревматоидным артритом (РА) факторами риска развития пневмонии были высокая активность воспалительного процесса (отношение шансов, ОШ 15,5; $p<0,001$) и отсутствие приема базисных противовоспалительных препаратов — БПВП (ОШ 5,6; $p<0,001$). При сочетании обоих факторов риск развития пневмонии повышался до 19,3 [10]. Эти данные подчеркивают важную роль достижения и сохранения контроля над активностью ИВРЗ для снижения частоты коморбидных инфекций.

Наиболее эффективными и экономичным средством профилактики и борьбы с инфекционными заболеваниями являются вакцины. В настоящее время более 40 фармацевтических компаний и академических учреждений во всем мире начали работу над созданием вакцины против COVID-19 [11]. Однако после разработки вакцины необходимо проведение клинических исследований с целью оценки ее безопасности, иммуногенности и эффективности, что требует длительного времени. На сегодняшний день, в условиях

продолжающейся пандемии COVID-19, эксперты Европейской антиревматической лиги (European League Against Rheumatism, EULAR) настоятельно рекомендуют проведение вакцинации, в первую очередь против гриппа и пневмококковой инфекции, для абсолютного большинства больных ИВРЗ [12]. Это связано с большим риском летальных исходов от инфекций дыхательных путей среди ревматологических пациентов, особенно учитывая высокую частоту поражаемости респираторного тракта при COVID-19. Иммуногенность и безопасность указанных вакцин продемонстрирована в ходе многочисленных исследований при различных ИВРЗ [13].

В условиях пандемии COVID-19 возникает ряд вопросов, связанных с применением антиревматической терапии при ИВРЗ. Теоретически нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) могут оказывать прогипертензивное действие, повышать экспрессию АПФ-2 и тем самым способствовать инфицированию COVID-19 [14]. Однако четких клинических данных о негативном действии этих препаратов на развитие инфекции COVID-19 не получено [15]. Следует отметить, что НПВП широко используются для купирования симптомов, связанных с острой респираторной вирусной инфекцией (ОРВИ), таких как лихорадка, головная, суставная и мышечная боль [16]. Прием этих препаратов в низких («безрецептурных») дозах в течение короткого времени при ОРВИ достаточно безопасен [17].

В то же время данные о влиянии НПВП на течение бактериальных пневмоний и сепсиса противоречивы. Так, ряд наблюдательных исследований демонстрирует нарастание осложненных форм легочных инфекций и неблагоприятных исходов у больных, которые получали НПВП в качестве антипиретического средства [18, 19]. Среди причин этого феномена обсуждаются негативное влияние НПВП на функцию макрофагов и нейтрофилов, осуществляющих неспецифическую иммунную защиту, а также запоздалая диагностика и позднее начало антибактериальной терапии, что связано со стертой клинической симптоматикой, прежде всего лихорадочного синдрома. Важно отметить, что метаанализ 4 рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), в которых оценивалась эффективность антипиретического действия НПВП у реанимационных больных, не показал нарастания летальности при использовании этих препаратов [20].

При назначении НПВП пациентам с ОРВИ следует иметь в виду возможное развитие осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистой системы и почек, особенно у лиц пожилого возраста с множественными коморбидными состояниями. Необходимо также помнить и о способности НПВП и парацетамола маскировать один из главных симптомов COVID-19 — лихорадку, что может повлечь за собой позднюю диагностику осложненных форм этой болезни [15].

Глюкокортикоиды (ГК) уже более 70 лет играют ключевую роль в лечении ИВРЗ. Как известно, ГК присущ широкий спектр неблагоприятных реакций (НР), включая повышение риска развития тяжелых инфекций и серьезных коморбидных заболеваний (в частности, сахарного диабета), дополнительно повышающих вероятность инфицирования [21]. Применение ГК при вирусных инфекциях дыхательных путей может привести, с одной стороны, к

ингибированию иммунного ответа и снижению клиренса возбудителя, с другой — к подавлению воспалительной реакции макроорганизма, которая является основной причиной поражения легких и развития SARS. В метаанализе 2019 г., включавшем 10 наблюдательных исследований, выполненных в периоды эпидемий гриппа, отмечены повышенная смертность (относительный риск, ОР 1,75; $p=0,0002$), нарастание частоты вторичной бактериальной или грибковой инфекции (ОР 2,0; $p=0,04$), а также более длительное пребывание в отделении интенсивной терапии (ОР 2,1; $p=0,0001$) у больных, получавших ГК [22]. Во временном руководстве ВОЗ по ведению больных с COVID-19 отмечается, что применение ГК не показано при отсутствии веских оснований [23]. Тем не менее больным ИВРЗ, получающим ГК, в период пандемии COVID-19 рекомендуется не прерывать лечение, но по возможности максимально снизить дозу этих препаратов [24].

Во многих исследованиях было продемонстрировано, что на фоне приема БПВП и особенно генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) у пациентов с ИВРЗ нарастает частота инфекций верхних и нижних дыхательных путей. В частности, по данным голландского исследования, назначение ингибиторов ФНО α повышало вероятность развития гриппа у больных РА в 2 раза [25]. В другой аналогичной по дизайну работе заболеваемость гриппом у больных РА, псориатическим артритом и спондилоартритами, получавших ГИБП, составила 17%, что в 1,75 раза превышало популяционные данные [26]. Однако на основании опубликованной на сегодняшний день информации о новой (SARS-CoV-2) и предыдущих (SARS-CoV, MERS) вспышках, вызванных коронавирусами, нет убедительных доказательств того, что пациенты с ИВРЗ подвергаются повышенному риску развития указанных инфекций по сравнению со страдающими другими нозологиями.

Итальянскими исследователями была представлена информация о 320 больных (РА — 57%, спондилоартриты — 43%), проживающих в провинции Ломбардия — регионе на севере Италии с самой высокой заболеваемостью COVID-19 [27]. Терапию ингибиторами ФНО α получали 52% пациентов, другие ГИБП — 40%, таргетные БПВП (тБПВП) — 8%. В указанной группе верифицировано 4 случая COVID-19 и 4 случая с клинической симптоматикой, схожей с COVID-19. Пять больных имели контакты с заболевшими COVID-19, но все они оставались бессимптомными в течение 2-недельного периода наблюдения. Больные с признаками COVID-19 временно прекращали прием ГИБП или тБПВП и получали по меньшей мере один курс антибиотикотерапии. Ни в одном наблюдении не было тяжелых респираторных осложнений, рецидивов ИВРЗ и летальных исходов. Кроме того, среди 700 больных, поступивших в региональный медицинский центр с тяжелой формой COVID-19, никто не принимал тБПВП или ГИБП. По мнению авторов, больные с хроническим артритом, находящиеся на терапии тБПВП или ГИБП, видимо, не подвергаются повышенному риску респираторных или иных угрожающих жизни осложнений в рамках COVID-19 по сравнению с общей популяцией. Следовательно, несмотря на необходимость постоянного наблюдения за пациентами, получающими указанную терапию, следует избегать неоправданной «профилактической» ее отмены, тем самым повышая риск рецидива фонового ИВРЗ.

Место антиревматических препаратов в терапии COVID-19

Необходимость срочной разработки подходов к ведению больных с COVID-19 послужила мощным стимулом к изучению эффективности препаратов, применяемых при других вирусных инфекциях. По мере накопления знаний о патогенезе COVID-19 в качестве возможных средств для терапии данной инфекции был предложен ряд препаратов, широко используемых в ревматологии.

Хлорохин и гидроксихлорохин

Применение синтетических производных хинина — хлорохина (ХЛ) и гидроксихлорохина (ГХ) — в терапии COVID-19 широко обсуждается в литературе. Эти препараты, вошедшие в практику для лечения малярии, сегодня активно используются в ревматологии, так как обладают иммуномодулирующими свойствами. Противовирусное действие ХЛ известно с конца 1960-х годов. В работах *in vitro* продемонстрированы несколько механизмов, с помощью которых препарат способен тормозить процессы роста и размножения различных вирусов (включая SARS-CoV-2), хотя дальнейшие исследования *in vivo* показали неоднозначные результаты [28–30].

По имеющимся данным, в клинически допустимых концентрациях ХЛ способен повышать pH эндосом (что препятствует выходу вируса из них внутрь клетки), ингибировать активность толл-подобных рецепторов и ограничивать гликозилирование клеточного рецептора АПФ-2 [31–33]. Эти механизмы, предположительно, обуславливают противовирусное действие препарата на начальную и последующих стадиях COVID-19, что послужило основанием для включения ХЛ в ряд исследований, уже выполненных и выполняемых сегодня в КНР по различным протоколам, в том числе в сочетании с противовирусными препаратами. Предварительные результаты свидетельствуют о положительном влиянии ХЛ на клиническую и рентгенологическую симптоматику пневмонии, что приводило к сокращению длительности пребывания больного в стационаре [34, 35]. В исследованиях *in vitro* на фармакокинетических моделях было показано превосходство ГХ над ХЛ более чем в 3 раза. Прием ГХ в стартовой нагрузочной дозе 400 мг 2 раза в сутки, затем 200 мг 2 раза в сутки в течение 4 дней предложен как вариант лечения COVID-19 [36]. В то же время итальянские и британские авторы приводят ряд обоснованных возражений по данному вопросу, указывая на необходимость проведения более качественных и масштабных РКИ [37, 38].

В связи с изложенным выше возникла и широко обсуждается идея применения ГХ как средства профилактики COVID-19, учитывая его относительно невысокую стоимость и хорошую переносимость при длительном применении, в частности при ИВРЗ. Однако, по мнению S. Shah и соавт. [39], «...несмотря на то что результаты доклинических исследований представляют многообещающими, в настоящее время отсутствуют доказательства, подтверждающие профилактическую эффективность ХЛ или ГХ при COVID-19. Учитывая возможные проблемы, связанные с безопасностью, и вероятность появления ложного чувства защищенности, эффективность профилактики COVID-19 с помощью ХЛ или ГХ должна быть тщательно оценена как в наблюдательных исследованиях, так и в высококачественных РКИ».

Ингибиторы ИЛ1 и ИЛ6

Как указывалось выше, SARS-Cov-2, развивающийся при наиболее тяжелом течении COVID-19, является следствием массивного высвобождения провоспалительных цитокинов, вызванного реакцией иммунной системы на вирусную репликацию, с дальнейшим поражением легких и развитием полиорганной недостаточности. Ключевую роль в формировании «гипервоспалительного статуса» играют ИЛ1 и ИЛ6, что позволяет предположить целесообразность применения ингибиторов данных цитокинов для фармакотерапии SARS-Cov-2. Так, применение рекомбинантного растворимого антагониста рецептора ИЛ1 — анакинры в ходе РКИ III фазы при тяжелом сепсисе показало значительное улучшение выживаемости пациентов с признаками синдрома активации макрофагов при отсутствии каких-либо тяжелых НР [40].

В небольшом ретроспективном исследовании, включавшем 21 больного с тяжелым SARS-CoV-2, после применения гуманизированного моноклонального антитела к рецептору ИЛ6 — тоцилизумаба в однократной дозе 400 мг отмечались нормализация температуры тела, уровня СРБ и числа лимфоцитов, положительная динамика по данным компьютерной томографии органов грудной клетки и снижение потребности в кислородотерапии [41]. В настоящее время объявлено о начале нескольких РКИ (КНР, Италия, США и др.), посвященных изучению эффективности тоцилизумаба у больных с пневмонией, сопровождающейся ранней дыхательной недостаточностью и повышением уровня ИЛ6 на фоне COVID-19 [42–44]. Кроме того, анонсировано проведение исследования эффективности и безопасности ингибитора ИЛ6 — сарилумаба у больных COVID-19 [45].

В последнем варианте временных методических рекомендаций Минздрава России [46] подчеркивается, что больным с COVID-19 и подозрением на развитие тяжелого жизнеугрожающего синдрома высвобождения цитокинов (нарастание или сохранение лихорадки $>38,5^{\circ}\text{C}$, развитие на 8-й день заболевания лейко- или лимфопении, повышение содержания D-димера >1500 нг/мл, ИЛ6 >40 пг/мл, СРБ >75 мг/л, а также неэффективность проводимой антибиотикотерапии) показано назначение тоцилизумаба в дозе 4–8 мг/кг, при необходимости — повторное введение той же дозы через 12 ч.

Следует отметить, что 3.04.2020 г. Минздрав России одобрил проведение клинических исследований эффективности и безопасности олокизумаба (ингибитора ИЛ6) и RPH-104 (ингибитора ИЛ1) для лечения пациентов с тяжелой формой COVID-19 [47].

Барицитиниб

Как было показано М. Hoffmann и соавт. [48], SARS-CoV-2 проникает в клетки-мишени путем рецептор-опосредованного эндоцитоза. В регулировании указанного процесса принимают непосредственное участие Numb-ассоциированные киназы — AP-2-ассоциированная протеинкиназа (AAK1) и циклин-G-ассоциированная киназа (GAK) [48]. Ингибирование AAK1 может прервать как проникновение вируса в клетку, так и внутриклеточную сборку вирусных частиц [49]. Из 378 ингибиторов AAK1 высокой аффинностью обладают 6 препаратов, к которым относятся применяемые в онкологии эрлотиниб, сунитиниб, руксолитиниб и федратиниб. Ранее было показано,

что эти препараты адекватно подавляют инфицирование клеток вирусами Денге, Эбола и респираторно-синцитиальными вирусами [50], но положительные результаты достигаются только при условии применения указанных средств в токсичных для макроорганизма дозах. В то же время ингибитор янус-киназ 1-го и 2-го типа барicitиниб (БАРИ) эффективно блокирует активность ААК1 и GAK в сывороточных концентрациях, достигаемых при назначении препарата в терапевтических дозах (в частности, для больных РА), т. е. 2–4 мг/сут [51]. Помимо этого, БАРИ блокирует внутриклеточную передачу сигналов от ряда биологически активных молекул, включая ИЛ6 и интерферон γ . Минимальное взаимодействие БАРИ с ферментами семейства P450 делает возможным его применение в сочетании с такими противовирусными препаратами, как лопинавир/ритонавир и ремдесивир [52]. В то же время блокада сигнального пути JAK/STAT приводит к торможению интерферон-опосредованного противовирусного ответа, что потенциально может способствовать развитию SARS-CoV-2-инфекции. Более того, полагают, что указанный механизм связан с повышенным риском развития герпесвирусных инфекций, частота которых в отделениях интенсивной терапии достигает 10% при внебольничной пневмонии и 5% при вентилятор-ассоциированной пневмонии [53]. Как ожидается, частота последних может нарастать у больных с нарушенным иммунитетом при лечении ингибиторами янус-киназ. Следовательно, аргументы в пользу применения БАРИ при COVID-19 пока не слишком убедительны. Необходимы дальнейшие исследования для оценки потенциальной роли препарата в терапии пневмонии тяжелого течения в рамках COVID-19 [54].

Заключение

Пандемия COVID-19 представляет собой не только чрезвычайную ситуацию в мировом здравоохранении, но и важнейший фактор глобально-исторических процессов, который, несомненно, изменит отношение многих людей к реальной действительности. Данная проблема чрезвычайно актуальна для больных ИВРЗ с учетом их более высокой подверженности инфекционному процессу. Применение БПВП и ГИБП повышает частоту серьезных инфекций, но недостаточный контроль активности ИВРЗ (или его отсутствие) является еще большим фактором риска инфекционных осложнений. Следовательно, нужно объяснять больным ИВРЗ необходимость продолжения патогенетической терапии даже во время вспышек COVID-19. Эта стратегия вполне оправдана, поскольку она направлена главным образом на предотвращение рецидивов фоновых ИВРЗ, что повлечет за собой снижение числа обращений за медицинской помощью, уменьшение инвалидизации и повышение качества жизни пациентов. Кроме того, в современных условиях существенно возрастает роль вакцинации, в первую очередь против гриппа и пневмококковой инфекции, поскольку у больных ИВРЗ риск летальных исходов от инфекций дыхательных путей достаточно высок, что весьма актуально в условиях текущей пандемии COVID-19. Также чрезвычайно важно подчеркнуть необходимость тщательного соблюдения противоэпидемического режима и требований неспецифической профилактики как на индивидуальном, так и на коллективном уровне. Все сказанное требует взвешенных, обоснованных и согласованных действий врачей всех специальностей, а также общества в целом.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Lu R, Zhao X, Li J, et al. Genomic characterization and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet*. 2020 Feb 22; 395(10224):565–74. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30251-8
2. Xu X, Chen P, Wang J, et al. Evolution of the novel coronavirus from the ongoing Wuhan outbreak and modeling of its spike protein for risk of human transmission. *Sci China Life Sci*. 2020 Mar;63(3):457–60. doi: 10.1007/s11427-020-1637-5
3. Zhao Y, Zhao Z, Wang Y, et al. Single-cell RNA expression profiling of ACE2, the putative receptor of Wuhan 2019-nCoV. *Biorxiv*. 2020;2020(1):26.919985. doi: 10.1101/2020.01.26.919985
4. Mehta P, McAuley DF, Brown M, et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet*. 2020;395(10229):1033–4. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30628-0.
5. Seguin A, Galicier L, Boutboul D, et al. Pulmonary involvement in patients with hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Chest*. 2016 May;149(5):1294–301. doi: 10.1016/j.chest.2015.11.004. Epub 2016 Jan 13.
6. Liu T, Zhang J, Yang Y, et al. The potential role of interleukin 6 in monitoring severe case of coronavirus disease. *medRxiv*; 2020. doi: 10.1101/2020/03/01/20029769
7. Gao Y, Li T, Han M, et al. Diagnostic utility of clinical laboratory data determinations for patients with the severe COVID-19. *J Med Virol*. 2020 Mar 17. doi: 10.1002/jmv.25770. [Epub ahead of print]
8. Au K, Reed G, Curtis JR, et al. High disease activity is associated with an increased risk of infection in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2011 May;70(5):785–91. doi: 10.1136/ard.2010.128637. Epub 2011 Feb 2.
9. Accortt NA, Lesperance T, Liu M, et al. Impact of sustained remission on the risk of serious infection in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2018 May;70(5):679–84. doi: 10.1002/acr.23426. Epub 2018 Mar 11.
10. Полянская МВ. Пневмония у пациентов с ревматическими заболеваниями: частота встречаемости, клиническая картина, факторы риска. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. Москва; 2009. 24 с. [Polyanskaya MV. Pneumonia in patients with rheumatic diseases: incidence, clinical presentation, risk factors. Автореф. дисс. ... канд. мед. sci. Moscow; 2009. 24 p.]
11. Zhang J, Zeng H, Gu J, et al. Progress and Prospects on Vaccine Development against SARS-CoV-2. *Vaccines (Basel)*. 2020; 8(2):E153. doi:10.3390/vaccines8020153
12. EULAR Guidance for patients COVID-19 outbreak. Available from: https://www.eular.org/eular_guidance_for_patients_covid19_outbreak.cfm
13. Furer V, Rondaan C, Heijstek MW, et al. 2019 update of EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis*. 2020 Jan;79(1):39–52. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215882. Epub 2019 Aug 14.
14. Fang L, Karakiulakis G, Roth M. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? *Lancet Respir Med*. 2020 Apr;8(4):e21. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30116-8. Epub 2020 Mar 11.
15. Каратеев АЕ, Насонов ЕЛ, Лиля АМ. Вызывают ли НПВП специфические осложнения при коронавирусной инфекции COVID-19? Научно-практическая ревматология. 2020. [Karateev AE, Nasonov EL, Lila AM. Do NSAIDs cause specific complications in COVID-19 coronavirus infection? *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2020. (In Russ.)]. Available from: https://rheumatolog.su/media/media/2020/04/03/npr_2020_2.pdf

16. Kim SY, Chang YJ, Cho HM, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for the common cold. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Sep 21;(9):CD006362. doi: 10.1002/14651858.CD006362.pub4
17. Lanas A, McCarthy D, Voelker M, et al. Short-term acetylsalicylic acid (aspirin) use for pain, fever, or colds – gastrointestinal adverse effects: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Drugs R D*. 2011 Sep 1; 11(3):277-88. doi: 10.2165/11593880-000000000-00000
18. Lee BH, Inui D, Suh GY, et al. Association of body temperature and antipyretic treatments with mortality of critically ill patients with and without sepsis: multi-centered prospective observational study. *Crit Care*. 2012 Feb 28;16(1):R33. doi: 10.1186/cc11211
19. Voiriot G, Philippot Q, Elabbadi A, et al. Risks Related to the Use of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs in Community-Acquired Pneumonia in Adult and Pediatric Patients. *J Clin Med*. 2019 Jun 3;8(6). pii: E786. doi: 10.3390/jcm8060786
20. Drewry A, Ablordepey E, Murray E, et al. Antipyretic Therapy in Critically Ill Septic Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Crit Care Med*. 2017 May; 45(5):806-13. Published online 2017 Apr 14. doi: 10.1097/CCM.0000000000002285
21. Schenfeld J, Iles J, Trivedi M, Accortt NA. Dose relationship between oral glucocorticoids and tumor necrosis factor inhibitors and the risk of hospitalized infectious events among patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int*. 2017 Jul;37(7):1075-82. doi: 10.1007/s00296-017-3679-4. Epub 2017 Mar 2.
22. Ni YN, Chen G, Sun J, et al. The effect of corticosteroids on mortality of patients with influenza pneumonia: a systematic review and metaanalysis. *Crit Care*. 2019 Mar 27; 23(1):99. doi: 10.1186/s13054-019-2395-8
23. World Health Organization. Clinical Management of Severe Acute Respiratory Infection When Novel Coronavirus (2019-nCoV) Infection is Suspected: Interim Guidance. 2020.
24. Насонов ЕЛ, Лиля АМ, Мазуров ВИ, и др. Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19) и иммуновоспалительные (аутоиммунные) ревматические заболевания. Проект рекомендаций Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России». [Nasonov EL, Lila AM, Mazurov VI, et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) and immuno-inflammatory (autoimmune) rheumatic diseases. Draft recommendations of the all-Russian public organization «Association of rheumatologists of Russia»]. Available from: https://rheumatolog.ru/sites/default/files/klinicheskie_rekomendacii_koronavirusnaya_bolezn_i_rz_poslednyaya_versiya_0.pdf
25. Dirven L, Huizinga TW, Allaart CF. Risk factors for reported influenza and influenza-like symptoms in patients with rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol*. 2012;41(5): 359-65. doi: 10.3109/03009742.2012.670729
26. Bello SL, Serafino L, Bonali C, et al. Incidence of influenza-like illness into a cohort of patients affected by chronic inflammatory rheumatism and treated with biological agents. *Reumatismo*. 2012;64(5):299-306. doi: 10.4081/reumatismo.2012.299
27. Monti S, Balduzzi S, Delvino P, et al. Clinical course of COVID-19 in a series of patients with chronic arthritis treated with immunosuppressive targeted therapies. *Ann Rheum Dis*. 2020 May;79(5):667-8. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217424
28. Keyaerts E, Vijgen L, Maes P, et al. In vitro inhibition of severe acute respiratory syndrome coronavirus by chloroquine. *Biochem Biophys Res Commun*. 2004 Oct 8; 323(1):264-8.
29. Paton NI, Lee L, Xu Y, et al. Chloroquine for influenza prevention: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Infect Dis*. 2011 Sep;11(9):677-83. doi: 10.1016/S1473-3099(11)70065-2. Epub 2011 May 5.
30. Roques P, Thiberville SD, Dupuis-Maguiraga L, et al. Paradoxical effect of chloroquine treatment in enhancing chikungunya virus infection. *Viruses*. 2018 May 17; 10(5). pii: E268. doi: 10.3390/v10050268
31. Vincent MJ, Bergeron E, Benjannet S, et al. Chloroquine is a potent inhibitor of SARS coronavirus infection and spread. *Virology*. 2005 Aug 22;269.
32. Devaux CA, Rolain JM, Colson P, Raoult D. New insights on the antiviral effects of chloroquine against coronavirus: what to expect for COVID-19? *Int J Antimicrob Agents*. 2020 Mar 12;105938. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105938. [Epub ahead of print].
33. Savarino A, Trani LD, Donatelli I, et al. New insights into the antiviral effects of chloroquine. *Lancet Infect Dis*. 2006 Feb;6(2): 67-9.
34. Chen Z, Hu J, Zhang Z, et al. Efficacy of hydroxychloroquine in patients with COVID-19: results of a randomized clinical trial. *medRxiv*. 2020. doi: 10.1101/2020.03.22.20040758
35. Gao J, Tian Z, Yang X. Breakthrough: chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies. *Biosci Trends*. 2020 Mar 16;14(1):72-3. doi: 10.5582/bst.2020.01047. Epub 2020 Feb 19.
36. Yao X, Ye F, Zhang M, et al. In vitro antiviral activity and projection of optimized dosing design of hydroxychloroquine for the treatment of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Clin Infect Dis*. 2020 Mar 9. pii: ciaa237. doi: 10.1093/cid/ciaa237. [Epub ahead of print]
37. Cortegiani A, Ingoglia G, Ippolito M, et al. A systematic review on the efficacy and safety of chloroquine for the treatment of COVID-19. *J Crit Care*. 2020;S0883-9441(20)30390-7. doi: 10.1016/j.jccr.2020.03.005
38. Ferner RE, Aronson JK. Chloroquine and hydroxychloroquine in covid-19. *BMJ*. 2020; 369:m1432. doi:10.1136/bmj.m1432
39. Shah S, Das S, Jain A, et al. A systematic review of the prophylactic role of chloroquine and hydroxychloroquine in Coronavirus Disease-19 (COVID-19) [published online ahead of print, 2020 Apr 13]. *Int J Rheum Dis*. 2020 Apr 13. doi: 10.1111/1756-185X.13842. [Epub ahead of print]
40. Shakoori B, Carcillo JA, Chatham WW, et al. Interleukin-1 Receptor Blockade Is Associated with Reduced Mortality in Sepsis Patients with Features of Macrophage Activation Syndrome: Reanalysis of a Prior Phase III Trial. *Crit Care Med*. 2016;44(2): 275-281. doi: 10.1097/CCM.0000000000001402
41. Xu X, Han M, Li T, et al. Effective treatment on severe COVID-19 patients with tocilizumab. *ChinaXiv*. 20200300026. 2020.
42. Tocilizumab vs CRRT in Management of Cytokine Release Syndrome (CRS) in COVID-19 (TACOS). Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04306705>
43. Tocilizumab in COVID-19 Pneumonia (TOCIVID-19) (TOCIVID-19). Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04317092>
44. Tocilizumab to Prevent Clinical Decompensation in Hospitalized, Non-critically Ill Patients With COVID-19 Pneumonitis (COVIDOSE). Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04331795>
45. Evaluation of the Efficacy and Safety of Sarilumab in Hospitalized Patients With COVID-19. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04315298>
46. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 5 (08.04.2020) [Temporary guidelines. Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19). Version 5 (08.04.2020)]. Available from: https://www.rosminzdrav.ru/ministry/med_covid19
47. «Р-Фарм» запустил КИ препаратов от коронавирусной инфекции. [«R-Pharm» launched clinical trials of drugs for coronavirus infection.]. Available from: <https://vademec.ru/news/2020/04/06/r-farm-nachal-klinicheskie-ispytaniya-dvukh-svoikh-preparatov-ot-koronavirusnoy-infektsii/>
48. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*. 2020 Apr 16;181(2):271-80.e8. doi: 10.1016/j.cell.2020.02.052
49. Lu R, Zhao X, Li J, et al. Genomic characterization and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet*. 2020;395(10224): 565-74. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30251-8
50. Bekerman E, Neveu G, Shulla A, et al.

Anticancer kinase inhibitors impair intracellular viral trafficking and exert broad-spectrum antiviral effects. *J Clin Invest.* 2017; 127(4):1338-52. doi: 10.1172/JCI89857

51. Richardson P, Griffin I, Tucker C, et al. Baricitinib as potential treatment for 2019-nCoV acute respiratory disease. *Lancet.* 2020;395(10223):e30-e31. doi: 10.1016/

S0140-6736(20)30304-4

52. Virtanen A, Haikarainen T, Raivola J, Silvennoinen O. Selective JAKinibs: Prospects in Inflammatory and Autoimmune Diseases. *BioDrugs.* 2019;33(1):15-32. doi: 10.1007/s40259-019-00333-w

53. Kelesidis T, Mastoris I, Metsini A, Tsiodras S. How to approach and treat viral

infections in ICU patients. *BMC Infect Dis.* 2014 Nov 28;14:321. doi: 10.1186/1471-2334-14-321

54. Favalli EG, Biggioggero M, Maioli G, Caporali R. Baricitinib for COVID-19: a suitable treatment? *Lancet Infect Dis.* 2020 Apr 3. pii: S1473-3099(20)30262-0. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30262-0. [Epub ahead of print]

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

17.04.2020/27.04.2020/5.05.2020

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

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

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

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

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

Онкологическая настороженность у пациентов с ревматическими заболеваниями

Сычёва А.С.¹, Ли́ла А.М.^{2,3}, Вёрткин А.Л.¹, Хланта Д.А.¹

¹Кафедра терапии, клинической фармакологии и скорой медицинской помощи ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва;

²ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва;

³кафедра ревматологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия

¹Россия, 127473, Москва, ул. Делегатская, 20, стр. 1; ²Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А;

³Россия, 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1

Различные по своей природе процессы, лежащие в основе патогенеза злокачественных новообразований (ЗН) и иммунновоспалительных ревматических заболеваний (РЗ), тем не менее имеют и некоторые общие черты. Так, многие неоплазии на начальных стадиях могут протекать под маской аутоиммунных болезней, что требует соблюдения принципа онкологической настороженности со стороны врачей разных специальностей. В ходе применения специфических методов лечения опухолей (иммуно- и цитостатической терапии, лучевой терапии) могут развиваться те или иные ревматические синдромы (артрит, миалгии, серозит и др.), требующие проведения дифференциальной диагностики. Вместе с тем течение ряда РЗ (ревматоидного артрита, синдрома Шёгрена, полимиозита) может сопровождаться развитием ЗН, что является актуальной проблемой для реальной клинической практики и требует дальнейшего изучения.

Не менее важным остается факт общности этиологических факторов и генетической предрасположенности в развитии РЗ и ЗН. Вместе с тем врачам терапевтического профиля следует обращать внимание на наличие у многих ЗН ревматических «масок», что, несомненно, удлиняет время от появления первых симптомов до момента установления правильного диагноза.

Ключевые слова: ревматические заболевания; коморбидность; злокачественные новообразования; онкологическая настороженность.

Контакты: Александра Сергеевна Сычёва; docsycheva@gmail.com

Для ссылки: Сычёва АС, Ли́ла АМ, Вёрткин АЛ, Хланта ДА. Онкологическая настороженность у пациентов с ревматическими заболеваниями. Современная ревматология. 2020;14(2):117–122. DOI: 10.14412/1996-7012-2020-2-117-122

Cancer alertness in patients with rheumatic diseases Sycheva A.S.¹, Lila A.M.^{2,3}, Vertkin A.L.¹, Khlanta D.A.¹

¹Department of Therapy, Clinical Pharmacology, and Emergency Medicine, A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Ministry of Health of Russia, Moscow; ²V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow; ³Department of Rheumatology, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Moscow

¹20, Delegatskaya St., Build. 1, Moscow 127473, Russia; ²34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia;

³2/1, Barrikadnaya St., Build. 1, Moscow 125993, Russia

The processes that vary in nature and underlie the pathogenesis of malignant neoplasms (MNs) and immune-mediated inflammatory rheumatic diseases (RDs) share just the same some common features. Thus, many early-stage neoplasias can mask autoimmune diseases, requiring that physicians of various specialties should comply with the principle of cancer alertness. When specific cancer treatments (immunotherapy, cytostatic therapy, radiotherapy) are performed, there may be certain rheumatic syndromes (arthritis, myalgia, serositis, etc.) that require a differential diagnosis. At the same time, the course of a number of RDs (rheumatoid arthritis, Sjögren's syndrome, and polymyositis) can be accompanied by the development of MNs, which is relevant for real clinical practice and calls for further investigation.

The community of etiological factors and a genetic predisposition in the development of RDs and MNs remain to be of no less importance. At the same time, therapists should pay attention to the presence of rheumatic masks in many MNs, which undoubtedly prolongs the time between onset of the first symptoms and correct diagnosis.

Keywords: rheumatic diseases; comorbidity; malignant neoplasms, cancer alertness.

Contact: Aleksandra Sergeevna Sycheva; docsycheva@gmail.com

For reference: Sycheva AS, Lila AM, Vertkin AL, Khlanta DA. Cancer alertness in patients with rheumatic diseases. Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal. 2020;14(2):117–122. DOI: 10.14412/1996-7012-2020-2-117-122

На сегодняшний день опубликован ряд исследований, демонстрирующих более высокий риск развития злокачественных новообразований (ЗН) у пациентов с ревматическими заболеваниями (РЗ) по сравнению с общей популяцией, однако нередко результаты таких работ являются противоречивыми [1–4]. Это связано как с отсутствием единого понимания механизма возникновения злокачественных опухолей у ревматологических больных, так и с различием методологических подходов.

Согласно имеющимся данным, ассоциация ЗН и аутоиммунных процессов может быть реализована несколькими путями. Нередко опухолевый процесс манифестирует в виде ревматического паранеопластического синдрома (ПС). Обсуждается общность этиологических факторов и генетической предрасположенности в развитии РЗ и ЗН, что может подтверждаться трансформацией синдрома Шёгрена в В-клеточную неходжкинскую лимфому [5, 6]. Активно изучается и онкогенное влияние длительной терапии цитостатическими препаратами.

Более часто при РЗ встречаются лимфопролиферативные заболевания, однако имеются данные и о повышенной распространенности неопластических процессов у больных полимиозитом (ПМ) и дерматомиозитом (ДМ) [7, 8]. Общие закономерности неопластического и аутоиммунного процессов заключаются в aberrантной активации иммунного/воспалительного ответа, следствием чего является накопление повреждений на молекулярном и клеточном уровнях [3].

Для клинициста важно своевременно заподозрить развитие злокачественного процесса на фоне имеющегося аутоиммунного заболевания, что не всегда возможно на ранних этапах, так как большинство конституциональных проявлений (лихорадка, общая слабость, потливость, снижение массы тела, появление маркеров системного воспаления в крови и др.) могут быть схожими.

В последние десятилетия активно изучалась связь между развитием неопластических процессов и РЗ [9]. Существует мнение, что возникновение ревматической симптоматики вскоре после выявления опухолевого процесса обусловлено исключительно ПС. В качестве альтернативной точки зрения обсуждается версия, что малигнизация может быть следствием иммуносупрессивной терапии, применяемой при лечении РЗ. В связи с этим встает вопрос — могут ли аутоиммунные заболевания вызывать неопластический процесс, а неоплазии, в свою очередь, индуцировать развитие аутоиммунных заболеваний? Известно, что длительное хроническое воспаление ассоциируется с повышенным риском развития онкологического заболевания: например, при хроническом воспалительном процессе в легких, при воспалительных заболеваниях кишечника — язвенном колите (ЯК) и болезни Крона (БК) — в несколько раз увеличивается риск возникновения топического онкологического процесса [10]. При многих аутоиммунных заболеваниях наблюдается значительное повышение уровня местных и системных медиаторов воспаления (провоспалительных цитокинов, молекул адгезии, хемокинов и др.), активных форм кислорода (ROS) и азота (RNS), накопление аутоантител и т. д., что приводит к повреждению тканей и их ремоделированию. В частности, ROS и RNS могут вызывать повреждение ДНК, индукцию фермента activation induced (cytidine) deaminase (AID) и накопление нуклеотидных изменений,

что в совокупности с гиперпродукцией медиаторных субстанций может приводить к генетической нестабильности [3].

А.М. Landgren и соавт. [11] изучали связь между широким спектром аутоиммунных заболеваний и риском развития ЗН желудочно-кишечного тракта. В исследовании приняли участие более 4,5 млн пациентов с органоспецифическими аутоиммунными заболеваниями в анамнезе, которые увеличивали риск локализованных неоплазий, включая первичный билиарный цирроз и рак печени (отношение шансов, ОШ 6,01; 95% доверительный интервал, ДИ 4,76–7,57), пернициозную анемию и рак желудка (ОШ 3,17; 95% ДИ 2,47–4,07), ЯК и рак тонкой, толстой и прямой кишки (ОШ 2,53; 95% ДИ 1,05–6,11; ОШ 2,06; 95% ДИ 1,70–2,48; ОШ 2,07; 95% ДИ 1,62–2,64 соответственно). У пациентов с целиакией, реактивными артритом и системной склеродермией в анамнезе был повышен риск развития рака пищевода (ОШ 1,86–2,86). Таким образом, результаты данного масштабного исследования свидетельствовали о наличии 2-кратного повышения риска развития рака тонкой, толстой и прямой кишки у пациентов с ЯК и 8-кратного увеличения риска возникновения рака тонкой кишки у пациентов с БК. Была подтверждена роль локального воспалительного процесса, характеризующегося высвобождением различных факторов, способствующих пролиферации клеток, окислительному повреждению ДНК и другим звеньям канцерогенеза пищеварительного тракта.

Менее изученным является вопрос о том, может ли ЗН быть причиной развития аутоиммунного заболевания. Патогенетически неопластический процесс связан с воспалением, т. е. генетические и средовые факторы, активирующие онкогены или ингибирующие гены-супрессоры, могут способствовать индукции синтеза воспалительных белков. Так, доказано, что рецептор эпидермального фактора роста (EGFR) активирует циклооксигеназу 2; gas-белки (продукты протоонкогенов) принимают участие в индукции синтеза хемокина CXCL8 (интерлейкина 8); мутации гена *PTEN*, являющиеся причиной злокачественного перерождения клеток [12], вызывают активацию транскрипционного фактора HIF-1, который активирует рецептор хемокина CXCR4 [10]. На основании данных исследований А.Т.Т. Maga и соавт. [13] было сделано предположение, что мутации в гене *POLR3A*, редкие в человеческих опухолях, могут инициировать события, запускающие аутоиммунный ответ.

РЗ и паранеопластический синдром

Для клинициста особенно важно дифференцировать начальные проявления ЗН и клинические симптомы аутоиммунных заболеваний. В одних случаях ревматические «маски» ПС развиваются одновременно с возникновением ЗН, в других — на фоне уже имеющегося опухолевого процесса и часто манифестируют задолго до появления его клинических признаков [4].

Диапазон ревматических проявлений при ЗН достаточно широк: от отдельных симптомов и синдромов (артралгии, артрит, миозит, фасциит, остеоартропатии и др.) до развернутой клинической картины системных заболеваний соединительной ткани, среди которых паранеопластический ДМ и ПМ. ДМ и ПМ относятся к группе редких гетерогенных по клинико-иммунологическим и морфологическим характеристикам идиопатических воспалительных миопатий, сопровождающихся воспалительным поражением по-

перечнополосатой мускулатуры с нарушением двигательной функции, изменениями кожи в виде эритемы и отека, с частым поражением внутренних органов и развитием прогрессирующей мышечной слабости [14]. Одним из прогностически неблагоприятных вариантов воспалительных миопатий является паранеопластический миозит.

Распространенность и частота ПМ/ДМ варьируются в различных популяциях. Показатели заболеваемости составляют от 1,4 до 5,9 случая на 100 тыс., женщины болеют чаще, чем мужчины (соотношение 3:1), наблюдается бимодальное возрастное распределение с пиками в 5–15 и 45–55 лет. ДМ встречается в любом возрасте, в то время как ПМ — преимущественно во второй декаде жизни. Диагностика заболевания осуществляется согласно классификационным критериям EULAR/ACR (American College of Rheumatology / European League Against Rheumatism) [15].

По разным данным, 7–20% всех случаев идиопатических воспалительных миопатий — варианты заболевания, ассоциированные со ЗН, при этом ДМ сочетается со ЗН чаще (в 23,5% случаев), чем ПМ (в 3,8%) [16]. До настоящего времени дискуссионным является вопрос, предшествует ли воспалительная миопатия ЗН и может ли она считаться первичным РЗ с известным риском развития ЗН или же представляет собой только проявление ПС? Существует мнение, что ЗН, связанные с воспалительными миопатиями, развиваются через много лет после установления диагноза миопатии, поэтому в таких случаях необходимо соблюдение принципа онкологической настороженности [17].

Данные ряда исследований подтверждают, что при наличии воспалительной миопатии наблюдается повышенный риск развития ЗН, при этом прогрессирующий опухолевый процесс является одной из ведущих причин летальности у таких больных [18–21]. Клиническим подтверждением опухолевой причины ДМ являются быстрое развитие воспалительной миопатии, наличие тяжелых кожных поражений и их некротический характер. К факторам риска относятся пожилой возраст (у лиц старше 65 лет общий риск ЗН выше по сравнению с популяционным), а также отсутствие адекватного ответа на терапию глюкокортикоидами (ГК) [22].

В европейской популяции ДМ чаще всего ассоциируется с опухолями молочной железы, яичников, легких и желудка, а в азиатской — с ЗН носоглотки [17]. У пациентов с паранеопластическим ДМ наблюдаются более выраженная мышечная симптоматика с поражением диафрагмы и слабый ответ на лечение ГК. Эрадикация опухоли, как правило, приводит к регрессу симптомов воспалительной миопатии [23].

С целью изучения возможной корреляции между ЗН и паранеопластическими ревматическими синдромами было проведено исследование у пациентов с гематологическими проявлениями ЗН и солидными злокачественными опухолями [21]. Средний возраст обследованных составил 65,5 года, ЗН были диагностированы на фоне ревматической симптоматики. По сравнению с солидными опухолями гематологические ЗН выявляли в более поздние сроки (через 16,2 и 7,3 мес после начала соответственно). Основными клиническими симптомами были полиартрит (у 50% больных) и полимиалгии (у 20%). Костно-мышечные проявления после проведения специфической противоопухолевой терапии полностью регрессировали у 66,7% пациен-

тов, при этом их возобновления при развитии рецидива опухоли не наблюдалось ни в одном случае. Авторы пришли к выводу, что РЗ, сопровождающиеся атипичной клинической симптоматикой, системными проявлениями, в том числе необъяснимой потерей массы тела, неадекватным ответом на терапию ГК, должны являться для врача «красными флагами» и требуют обязательного проведения онкологического скрининга.

У пациентов со ЗН (рак молочной железы, мезотелиома, волосатоклеточный лейкоз и др.) может встречаться волчаночноподобный синдром, манифестирующий лабораторными изменениями, полисерозитом, синдромом Рейно, который, в свою очередь, может ассоциироваться с опухолями желудочно-кишечного тракта, раком легких, яичников, почек, лимфопролиферативными заболеваниями [24]. Клинические проявления, характерные для системной склеродермии, могут развиваться при раке легких, кожи, молочной железы и яичников [25].

Развитие ЗН на фоне РЗ

Синдром Шёгрена характеризуется лимфоцитарной инфильтрацией слюнных и слезных желез с характерной клинической симптоматикой (паренхиматозный сиалоаденит, ксеростомия, кератоконъюнктивит, внежелезистые проявления) и повышенным риском лимфопролиферативных заболеваний — неходжкинских лимфом и MALT-лимфом. Макроглобулинемия Вальденстрёма, хронический лимфолейкоз и множественная миелома встречаются реже [26, 27]. Частота других ЗН не увеличивается [28]. Считается, что хроническая В-клеточная стимуляция при синдроме Шёгрена может быть причиной множественных клональных нарушений, а наличие вирусного триггера, такого как вирус Эпштейна–Барр (ВЭБ), — одной из возможных причин малигнизации. Также сообщалось о наличии хромосомной транслокации (протоонкоген *bcl-2*) у пациентов с синдромом Шёгрена и В-клеточной лимфомой [26].

Согласно данным многочисленных исследований, риск развития лимфопролиферативных заболеваний у больных РА примерно в 2–3 раза выше по сравнению с общей популяцией. Детерминанты этой ассоциации до конца неизвестны, обсуждается несколько механизмов: хроническая стимуляция иммунной системы, являющаяся причиной клональной селекции и злокачественной трансформации CD5+ В-клеток; активация латентной инфекции ВЭБ; нарушение механизмов апоптоза; снижение активности естественных киллеров (НК-клеток). Все эти факторы могут усугубляться проводимой иммуносупрессивной терапией [26].

В целом гистологические и иммуногистохимические фенотипы лимфом у пациентов с РА не отличаются от неходжкинских лимфом, наблюдающихся в общей популяции [29]. Большинство исследователей сходятся во мнении, что риск развития лимфом во многом ассоциирован с активностью хронического воспаления [30]. В частности, у больных с синдромом Фелти риск развития неходжкинской лимфомы в 12 раз выше по сравнению с популяционным.

В работе Н. Lee [31] оценивалась возможная связь между развитием РА и ЗН в азиатской популяции на основании анализа 23 644 пациентов с РА, не имевших онкологической патологии в анамнезе. У них было выявлено 935 случаев неоплазий и повышенный риск развития гематологических

ЗН (стандартизированный коэффициент заболеваемости 2,74; 95% ДИ 2,68–2,81), при этом относительный риск ЗН был выше у пациентов молодого возраста.

Лекарственный канцерогенез

Многие препараты, используемые для лечения РЗ, в той или иной степени модулируют иммунный ответ, при этом они могут увеличивать риск малигнизации путем прямого мутагенного действия на ДНК. Согласно наблюдениям ряда авторов, увеличение длительности лечения ассоциируется с повышением риска развития ЗН [32, 33].

Установлено, что применение циклофосфида сопровождается нарастанием риска развития рака мочевого пузыря, рака кожи и гематологических ЗН, при этом отмечается зависимость от кумулятивной дозы препарата и длительности терапии. Повышенный риск развития рака мочевого пузыря сохраняется у больных и после окончания терапии циклофосфамидом [34].

В настоящее время нет убедительных доказательств того, что прием метотрексата может увеличивать риск возникновения солидных опухолей. Тем не менее имеются сообщения о повышенном риске развития неходжкинских лимфом. Также опубликованы данные о возможной ассоциации приема метотрексата и появления лимфопролиферативных заболеваний, связанных с ВЭБ [26].

Использование азатиоприна может повышать риск развития ЗН в целом. В недавнем когортном исследовании H.G. Cho и соавт. [9] было показано, что применение азатиоприна сопровождалось увеличением риска развития рака кожи, вероятнее всего, за счет фотосенсибилизирующего эффекта и накопления 6-тиогуанина в ДНК. В общей сложности у 572 из 3398 пациентов с раком кожи имелись указания в анамнезе на применение иммуносупрессивных препаратов, в том числе азатиоприна.

В настоящее время имеется пять лекарственных препаратов из группы ингибиторов фактора некроза опухоли α (ФНО α), одобренных для лечения РЗ: инфликсимаб, адалимумаб, этанерцепт, цертолизумаб пэгол и голимумаб. Отчет FDA (Food and Drug Administration, Управление по контролю качества продуктов питания и медикаментов США), содержавший сообщение о 26 случаях лимфом у пациентов

с РА и БК, получавших инфликсимаб, свидетельствует о возможности повышенного риска возникновения гематологических ЗН у таких больных. В частности, Р. Деерак и соавт. [35] продемонстрировали, что 68% пациентов, у которых была диагностирована Т-клеточная неходжкинская лимфома, ранее получали как ингибиторы ФНО α (инфликсимаб, адалимумаб, цертолизумаб пэгол), так и иммуносупрессивные препараты (азатиоприн, 6-меркаптопурин, метотрексат, циклоспорин А).

Метаанализ 9 рандомизированных клинических исследований инфликсимаба и адалимумаба выявил ОШ 3,3 для развития ЗН любой локализации у пациентов, использующих ингибиторы ФНО α , по сравнению с плацебо [36]. Примечательно, что, по данным недавно опубликованного исследования L.K. Mercer и соавт. [37], у пациентов с РА, получавших ингибиторы ФНО α , в течение 5 лет не наблюдалось повышения риска развития лимфом по сравнению с фоновым риском, связанным непосредственно с самим РА. Авторы сформулировали вывод о том, что активность заболевания является основным фактором развития лимфомы при РА. Существуют также и другие исследования, в которых изучалась связь между применением ингибиторов ФНО α и риском появления ЗН. Большинство авторов отмечают наличие повышенного риска развития лимфом при использовании антицитокиновой терапии, а некоторые из них указывают на более высокий риск развития немеланомного рака кожи [9, 32, 38–41].

Заключение

Таким образом, изучение причинно-следственной связи между развитием ряда ЗН и РЗ имеет большое научное (важное для понимания патогенеза этих двух процессов) и практическое значение. Наличие у многих ЗН ревматических «масок» увеличивает время от появления первых симптомов до момента установления правильного диагноза, отрицательно сказывается на сроках начала патогенетической терапии и ухудшает общий прогноз. В связи с этим врачам терапевтического профиля, а также другим специалистам следует учитывать вероятность развития онкологического процесса у ревматологических больных и проявлять онкологическую настороженность, что требует проведения специального скрининга.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Galimberti F, Li Y, Fernandez AP. Clinically amyopathic dermatomyositis: clinical features, response to medications and malignancy-associated risk factors in a specific tertiary-care-centre cohort. *Br J Dermatol*. 2016 Jan; 174(1):158-64.
- Andras C, Levente B, Nagy-Vincze M, et al. Retrospective Analysis of Cancer-Associated Myositis Patients over the Past 3 Decades in a Hungarian Myositis Cohort. *Pathol Oncol Res*. 2019 Oct 23. doi: 10.1007/s12253-019-00756-4. [Epub ahead of print].
- Rahat MA, Shakya J. Parallel Aspects of the Microenvironment in Cancer and Autoimmune Disease. *Mediators Inflamm*. 2016;2016:4375120. doi: 10.1155/2016/4375120. Epub 2016 Feb 22.
- Bellan M, Boggio E, Sola D, et al. Association between rheumatic diseases and cancer: results from a clinical practice cohort study. *Intern Emerg Med*. 2017 Aug;12(5):621-7. doi: 10.1007/s11739-017-1626-8. Epub 2017 Feb 8.
- Kleinert S, La Rosee P, Krüger K. Rheumatoid symptoms in patients with hematologic neoplasms. *Z Rheumatol*. 2017 Oct;76(Suppl 2):38-45. doi: 10.1007/s00393-017-0338-9.
- Grignano E, Jachiet V, Fenaux P, et al. Autoimmune manifestations associated with myelodysplastic syndromes. *Ann Hematol*. 2018 Nov;97(11):2015-23. doi: 10.1007/s00277-018-3472-9. Epub 2018 Aug 8.
- Ceribelli A, Isailovic N, De Santis M, et al. Myositis-specific autoantibodies and their association with malignancy in Italian patients with polymyositis and dermatomyositis. *Clin Rheumatol*. 2017 Feb;36(2):469-75. doi: 10.1007/s10067-016-3453-0. Epub 2016 Oct 20.
- Ahumada Pina H, Fuentes Cabrera L, Selame Glenda R, et al. Dermatomyositis as the first manifestation of small cell carcinoma: case report and literature review. *Medwave*. 2016 Nov 15;16(10):e6609. doi: 10.5867/medwave.2016.10.6609.
- Cho HG, Kuo KY, Xiao K, et al. Azathioprine and risk of multiple keratinocyte cancers. *J Am Acad Dermatol*. 2018 Jan;78(1):27-28.e1. doi: 10.1016/j.jaad.2017.09.063. Epub 2017 Oct 5.
- Khan S, Jain M, Mathur V, Feroz SM. Chronic Inflammation and Cancer: Paradigm on Tumor Progression, Metastasis and Therapeutic Intervention. *Gulf J Oncolog*. 2016 Jan;1(20):86-93.
- Landgren AM, Landgren O, Gridley G,

- et al. Autoimmune disease and subsequent risk of developing alimentary tract cancers among 4.5 million US male veterans. *Cancer*. 2011 Mar 15;117(6):1163-71. doi: 10.1002/cncr.25524. Epub 2010 Nov 2.
12. Correia NC, Girio A, Antunes I, et al. The multiple layers of non-genetic regulation of PTEN tumour suppressor activity. *Eur J Cancer*. 2014 Jan;50(1):216-25. doi: 10.1016/j.ejca.2013.08.017. Epub 2013 Sep 19.
13. Maria ATJ, Partouche L, Goulabchand R, et al. Intriguing Relationships Between Cancer and Systemic Sclerosis: Role of the Immune System and Other Contributors. *Front Immunol*. 2019 Jan 10;9:3112. doi: 10.3389/fimmu.2018.03112. eCollection 2018.
14. Okogbaa J, Batiste L. Dermatomyositis: An Acute Flare and Current Treatments. *Clin Med Insights Case Rep*. 2019 Jun 18;12:1179547619855370. doi: 10.1177/1179547619855370. eCollection 2019.
15. Lundberg IE, Tjälrlund A, Bottai M, et al. 2017 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology classification criteria for adult and juvenile idiopathic inflammatory myopathies and their major subgroups. *Ann Rheum Dis*. 2017 Dec;76(12):1955-64. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211468
16. Leatham H, Schadt C, Chisolm S, et al. Evidence supports blind screening for internal malignancy in dermatomyositis: Data from 2 large US dermatology cohorts. *Medicine (Baltimore)*. 2018 Jan;97(2):e9639. doi: 10.1097/MD.00000000000009639
17. Di Rollo D, Abeni D, Tracanna M, et al. Cancer risk in dermatomyositis: a systematic review of the literature. *G Ital Dermatol Venereol*. 2014 Oct;149(5):525-37. Epub 2014 Jun 30.
18. Qiang JK, Kim WB, Baibergenova A, Alhusayen R. Risk of Malignancy in Dermatomyositis and Polymyositis. *J Cutan Med Surg*. 2017 Mar/Apr;21(2):131-6. doi: 10.1177/1203475416665601. Epub 2016 Aug 20.
19. Fang YF, Wu YJ, Kuo CF, et al. Malignancy in dermatomyositis and polymyositis: analysis of 192 patients. *Clin Rheumatol*. 2016 Aug;35(8):1977-84. doi: 10.1007/s10067-016-3296-8. Epub 2016 May 23.
20. Dobloug GC, Garen T, Brunborg C, et al. Survival and cancer risk in an unselected and complete Norwegian idiopathic inflammatory myopathy cohort. *Semin Arthritis Rheum*. 2015 Dec;45(3):301-8. doi: 10.1016/j.semarthrit.2015.06.005. Epub 2015 Jun 17.
21. Yamashita H, Ueda Y, Ozaki T, et al. Characteristics of 10 patients with paraneoplastic rheumatologic musculoskeletal manifestations. *Mod Rheumatol*. 2014 May;24(3):492-8. doi: 10.3109/14397595.2013.843762. Epub 2013 Nov 5.
22. Batut RC, Juchet H, Tubery M, et al. ArletDermatopolymyosite et cancer: etude retrospective de 12 cas parmi une cohorte de 50. Evolution et facteurs predictifs. *Rev Med Interne*. 1998;19(Suppl. 1):120.
23. Yu KH, Kuo CF, Huang LH, et al. Cancer Risk in Patients With Inflammatory Systemic Autoimmune Rheumatic Diseases: A Nationwide Population-Based Dynamic Cohort Study in Taiwan. *Medicine (Baltimore)*. 2016 May;95(18):e3540. doi: 10.1097/MD.0000000000003540
24. Leipe J, Schulze-Koops H. Paraneoplastic syndromes in rheumatology. *Internist (Berl)*. 2018 Feb;59(2):145-50. doi: 10.1007/s00108-017-0376-z.
25. Giat E, Ehrenfeld M, Shoenfeld Y. Cancer and autoimmune diseases. *Autoimmun Rev*. 2017 Oct;16(10):1049-57. doi: 10.1016/j.autrev.2017.07.022. Epub 2017 Aug 1.
26. Chakravarty SD, Markenson JA. Arthritis accompanying endocrine and metabolic disorders. In: Firestein GS, Budd RC, Gabriel SE, et al, editors. Kelley and Firestein's Textbook of Rheumatology. 10th ed. Elsevier; 2017.
27. Machado RI, Braz Ade S, Freire EA. Incidence of neoplasms in the most prevalent autoimmune rheumatic diseases: a systematic review. *Rev Bras Reumatol*. 2014 Mar-Apr;54(2):131-9.
28. Brito-Zeron P, Kostov B, Fraile G, et al. Characterization and risk estimate of cancer in patients with primary Sjögren syndrome. *J Hematol Oncol*. 2017 Apr 17;10(1):90. doi: 10.1186/s13045-017-0464-5
29. Mercer LK, Regierer AC, Mariette X, et al. Spectrum of lymphomas across different drug treatment groups in rheumatoid arthritis: a European registries collaborative project. *Ann Rheum Dis*. 2017 Dec;76(12):2025-30. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211623. Epub 2017 Aug 19.
30. Hellgren K, Baecklund E, Backlin C, et al. Rheumatoid Arthritis and Risk of Malignant Lymphoma: Is the Risk Still Increased? *Arthritis Rheum*. 2017 Apr;69(4):700-8. doi: 10.1002/art.40017.
31. Lee H. The Risk of Malignancy in Korean Patients with Rheumatoid Arthritis. *Yonsei Med J*. 2019 Feb;60(2):223-9. doi: 10.3349/ymj.2019.60.2.223
32. Raaschou P, Simard JF, Holmqvist M, et al. Rheumatoid arthritis, anti-tumour necrosis factor therapy, and risk of malignant melanoma: nationwide population based prospective cohort study from Sweden. *BMJ*. 2013 Apr 8;346:f1939. doi: 10.1136/bmj.f1939
33. Kostine M, Rouxel L, Barnette T, et al. Rheumatic disorders associated with immune checkpoint inhibitors in patients with cancer: clinical aspects and relationship with tumour response: a single-centre prospective cohort study. *Ann Rheum Dis*. 2018 Mar;77(3):393-8. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-212257. Epub 2017 Nov 16.
34. Yates WB, Vajdic CM, Na R, et al. Malignancy risk in patients with inflammatory eye disease treated with systemic immunosuppressive therapy: a tertiary referral cohort study. *Ophthalmology*. 2015 Feb;122(2):265-73. doi: 10.1016/j.ophtha.2014.08.024. Epub 2014 Oct 11.
35. Deepak P, Sifuentes H, Sherid M, et al. T-cell non-Hodgkin's lymphomas reported to the FDA AERS with tumor necrosis factor-alpha (TNF- α) inhibitors: results of the REFURBISH study. *Am J Gastroenterol*. 2013 Jan;108(1):99-105. doi: 10.1038/ajg.2012.334. Epub 2012 Oct 2.
36. Liu Y, Fan W, Chen H, et al. Risk of breast cancer and total malignancies in rheumatoid arthritis patients undergoing TNF- α antagonist therapy: a meta-analysis of randomized control trials. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2014;15(8):3403-10.
37. Mercer LK, Galloway JB, Lunt M, et al. Risk of lymphoma in patients exposed to antitumour necrosis factor therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register for Rheumatoid Arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2017 Mar;76(3):497-503. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209389. Epub 2016 Aug 8.
38. Bonovas S, Minozzi S, Lytras T et al. Risk of malignancies using anti-TNF agents in rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis: a systematic review and meta-analysis. *Expert Opin Drug Saf*. 2016 Dec;15(sup1):35-54.
39. Van der Heijde D, Zack D, Wajdula J, et al. Rates of serious infections, opportunistic infections, inflammatory bowel disease, and malignancies in subjects receiving etanercept vs. controls from clinical trials in ankylosing spondylitis: a pooled analysis. *Scand J Rheumatol*. 2014;43(1):49-53. doi: 10.3109/03009742.2013.834961. Epub 2013 Nov 1.
40. Wells AF, Curtis JR, Betts KA, et al. Systematic Literature Review and Meta-analysis of Tumor Necrosis Factor-Alpha Experienced Rheumatoid Arthritis. *Clin Ther*. 2017 Aug;39(8):1680-94.e2. doi: 10.1016/j.clinthera.2017.06.013. Epub 2017 Jul 20.
41. Swierkot J, Lewandowicz-Uszynska A, Bogunia-Kubik K. Paraneoplastic syndromes and rheumatic diseases. *Postepy Hig Med Dosw (Online)*. 2014 Jul 4;68:944-54.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

22.03.2020/25.04.2020/29.04.2020

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

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

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

Сычёва А.С. <https://orcid.org/0000-0001-8804-9914>

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

Вёрткин А.Л. <https://orcid.org/0000-0001-8975-8608>

Хланта Д.А. <https://orcid.org/0000-0002-9106-5277>

Место нестероидных противовоспалительных препаратов в современных рекомендациях по остеоартриту

Таскина Е.А., Кашеварова Н.Г., Алексеева Л.И.

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

В статье представлен обзор данных литературы, посвященный взаимосвязи боли и риска прогрессирования ОА. В сетевых анализах и многочисленных исследованиях, в том числе проведенных в ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», подтверждено, что болевой синдром является одним из значимых предикторов прогрессирования ОА коленных суставов. К основному классу лекарственных средств для контроля боли при ОА относятся нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). Приведены данные об эффективности у пациентов с ОА мелоксикама, который широко применяется как в России, так и в других странах мира. Мелоксикам характеризуется хорошим профилем безопасности со стороны желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистой и ренальной систем. Он является препаратом выбора у пациентов с заболеваниями костно-мышечной системы, в частности с ОА. При наличии выраженного болевого синдрома хорошо зарекомендовала себя ступенчатая схема назначения препарата, когда в первые дни лечения применяется инъекционная форма, а затем для закрепления терапевтического успеха — пероральная с учетом сопутствующих заболеваний.

Ключевые слова: остеоартрит; болевой синдром; прогрессирование заболевания; рекомендации по остеоартриту; нестероидные противовоспалительные препараты; мелоксикам.

Контакты: Елена Александровна Таскина; braell@mail.ru

Для ссылки: Таскина ЕА, Кашеварова НГ, Алексеева ЛИ. Место нестероидных противовоспалительных препаратов в современных рекомендациях по остеоартриту. Современная ревматология. 2020;14(2):123–130. DOI: 10.14412/1996-7012-2020-2-123-130

The place of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the current osteoarthritis guidelines

Taskina E.A., Kashevarova N.G., Alekseeva L.I.

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

The paper provides a review of the data available in the literature on the relationship of pain to the risk of OA progression. Network analyses and numerous studies, including those conducted at the V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, have confirmed that pain syndrome is one of the significant predictors of knee OA progression. The major class of medications for OA pain includes nonsteroidal anti-inflammatory drugs. The paper gives data on the efficacy of meloxicam in OA patients, which is widely used in both Russia and other countries of the world. Meloxicam is characterized by a good safety profile in the gastrointestinal tract, cardiovascular and renal systems. It is the drug of choice in patients with musculoskeletal diseases, in particular OA. Good results in severe pain syndrome have been shown by a step-by-step regimen of meloxicam when the injection formulation of the drug is used in the first days of treatment, and then, to consolidate what has been gained from therapy, its oral dosage form is administered in terms of concomitant diseases.

Keywords: osteoarthritis; pain syndrome; disease progression; osteoarthritis guidelines; nonsteroidal anti-inflammatory drugs; meloxicam.

Contact: Elena Aleksandrovna Taskina; braell@mail.ru

For reference: Taskina EA, Kashevarova NG, Alekseeva LI. The place of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the current osteoarthritis guidelines. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2020;14(2):123–130. DOI: 10.14412/1996-7012-2020-2-123-130

Остеоартрит (ОА) — самое частое заболевание суставов. По данным ВОЗ, ОА диагностирован более чем у 300 млн человек в 195 странах [1]. В Российской Федерации, согласно официальной статистике за 2017 г., насчитывается более 4 млн 300 тыс. пациентов с этим заболеванием, причем почти 40% из них составляют лица трудоспособного возраста [2]. Однако эти цифры не отражают действительную распространенность заболевания. Так, в недавно проведенном эпидемиологическом исследовании было показано, что в России ОА коленных и/или тазобедренных суставов выявляется у 13% населения старше 18 лет, что составляет около 15 млн человек [3].

В августе 2018 г. Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (Food and Drug Administration, FDA) впервые определило ОА как серьезное заболевание, являющееся глобальной медицинской и социальной проблемой, с которым связаны тяжелые страдания, временная и стойкая потеря трудоспособности, а также значительное снижение качества жизни миллионов людей. По последним данным, ОА способствует прогрессированию коморбидных заболеваний, повышению риска смертности как общей, так и связанной с сердечно-сосудистыми катастрофами [4], что во многом обусловлено боле-

Таблица 1. Взаимосвязь боли с прогрессированием ОА по данным МРТ (изменение объема или толщины хряща)
Table 1. The relationship of pain to OA progression according to MRI (a change in cartilage volume or thickness)

Автор, год	Участники	Способ оценки боли	Критерий оценки прогрессирования ОА	Основные результаты
Raynauld J.P. и соавт., 2004 [9]	40 пациентов с симптоматическим ОА коленного сустава, 2 года наблюдения (n=32)	WOMAC боль	Потеря объема хряща: медленная (<2%) и быстрая (>15%)	Тенденция к более сильной исходной боли в коленном суставе при быстром прогрессировании по сравнению с медленным (p=0,05)
Wluka A.E. и соавт., 2004 [10]	132 пациента с симптоматическим ОА коленного сустава, 2 года наблюдения (n=117)	WOMAC боль	Изменение объема хряща большеберцовой кости	Отмечена слабая связь между усилением боли в коленном суставе и потерей объема хряща большеберцовой кости (r=0,28, p=0,002)
Raynauld J.P. и соавт., 2006 [11]	110 пациентов с симптоматическим ОА коленного сустава, 2 года наблюдения (n=107)	WOMAC боль	Изменение общего, медиального и латерального объема хряща	Потеря объема хряща в медиальном отделе была связана с изменением боли в коленном суставе через 2 года (коэффициент β 0,45, p=0,03)
Pelletier J.P. и соавт., 2007 [12]	110 пациентов с симптоматическим ОА коленного сустава, 2 года наблюдения (n=107)	WOMAC боль	Изменение объема хряща в различных областях коленного сустава	Увеличение боли по WOMAC связано с потерей объема хряща медиального мыщелка в центральной части большеберцового плато (коэффициент β 0,26, p=0,007)
Eckstein F. и соавт., 2011 [13]	718 пациентов с рентгенологическим ОА коленного сустава (II–IV стадии по Kellgren–Lawrence), 12 мес наблюдения	Анкета подразделяется на «боли нет», «редкая» или «частая боль»	Изменение толщины хряща в центральном отделе медиального мыщелка бедренной кости	У пациентов с частой болью по сравнению с лицами без боли отмечалось значимое уменьшение толщины хряща (54 и 12 мкм; p=0,01), выше была частота прогрессирования (29 и 16%; p=0,004) и чаще встречалось поражение медиального отдела (23 и 13%; p=0,015)
Saunders J. и соавт., 2012 [14]	912 случайно выбранных лиц, 53% имели рентгенологический ОА в медиальном, 24% — в латеральном отделе коленного сустава, 2,9 года наблюдения (n=399)	WOMAC боль	Изменение объема хряща большеберцовой кости	Боль независимо предсказывала потерю объема хряща в латеральном отделе большеберцовой кости. Боль в коленном суставе по WOMAC: β -0,14 (95% ДИ 0,22–0,05); боль в коленном суставе (да/нет): β - 0,96 (95% ДИ 1,91–0,00)

вым синдромом — основным клиническим проявлением болезни. Хорошо известно, что хроническая боль, независимо от ее причины, ассоциируется с повышением риска смерти. Эти данные подтверждаются недавно опубликованными результатами 10-летних проспективных исследований, в которых изучалась взаимосвязь боли и смертности в когорте пациентов старше 50 лет. Например, в проекте по изучению ОА в Северном Стаффордшире (North Staffordshire Osteoarthritis Project, n=10 985) показано, что болевой синдром не только значительно влияет на качество жизни больных, но и почти в 2 раза повышает риск смерти по сравнению с пациентами без боли (относительный риск, ОР 1,88; 95% доверительный интервал, ДИ 1,54–2,2) [5]. Кроме того, интенсивность боли является одним из самых значимых предикторов прогрессирования и обострения ОА [6, 7], что подтверждено в ряде недавно выполненных работ (табл. 1, 2). Так, в крупном международном исследовании Osteoarthritis Initiative Study при длительном наблюдении за когортой больных ОА (n=4369, в том числе с ранним ОА) установлено, что у пациентов, имеющих высокие значения боли по WOMAC, выявляются большая потеря хряща по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ; $p \leq 0,001$), более частое развитие рентгенологического ОА (отношение шансов, ОШ 1,07; 95% ДИ 1,01–1,13) и большее прогрессирование заболевания (ОШ 1,07; 95% ДИ 1,03–1,10). Авторы выявили также, что при наличии у больных с рентгенологи-

ческими признаками ОА персистирующей боли по WOMAC >5 (из 20 баллов) в начале исследования и через год риск прогрессирования повышается почти в 2 раза (ОШ 1,82; 95% ДИ 1,28–2,60; p=0,001) [8].

В 2015 г. A.N. Bastick и соавт. [21] опубликовали систематический обзор 79 исследований, в котором оценивалось большое количество факторов, потенциально способных влиять на структурное прогрессирование ОА. Только два из них ассоциировались с рентгенологическим прогрессированием ОА коленных суставов, причем наибольшее значение имела боль (ОШ 2,38; 95% ДИ 1,74–3,27).

В том же году эти авторы представили результаты систематического обзора 30 исследований (изучалось 38 предикторов), посвященного клиническому прогрессированию ОА коленных суставов [22]. Они показали значимость для прогрессирования заболевания таких факторов, как выраженность клинических и рентгенологических признаков ОА, пожилой возраст, этническая принадлежность (афроамериканцы), высокий индекс массы тела (ИМТ), количество сопутствующих заболеваний, наличие синовита по данным МРТ.

Эти данные сопоставимы с результатами отечественных работ. Проведенные ранее в ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» исследования, в том числе проспективные, позволили выделить ряд переменных, определяющих риск развития и про-

Таблица 2. Взаимосвязь боли с развитием и прогрессированием рентгенологического ОА
Table 2. The relationship of pain to the development and progression of radiographic OA

Автор, год	Участники	Способ оценки боли	Критерий оценки прогрессирования ОА	Основные результаты
Dieppe P. и соавт., 1993 [15]	94 пациента с ОА коленных суставов, 5 лет наблюдения (n=60)	Опросник по боли: «нет», «легкая», «умеренная» или «сильная»	Прогрессирование ОА коленного сустава определяли по необходимости хирургического лечения сустава или по сужению суставной щели ≥ 2 мм	Интенсивная боль в коленных суставах в начале исследования — основной предиктор прогрессирования, приводящий к необходимости последующего хирургического лечения ($p < 0,001$)
Cooper C. и соавт., 2000 [16]	583 случайно выбранных лица, 5 лет наблюдения (n=354)	Опросник: была ли у вас боль в коленном суставе или вокруг него в течение большинства дней предыдущего месяца/предыдущего года?	Развитие и прогрессирование ОА по данным рентгенографии (по Kellgren—Lawrence)	Боль в коленном суставе связана с развитием ОА при выявлении II стадии по Kellgren—Lawrence (ОШ 2,9; 95% ДИ 1,2–6,7)
Mazzuca S.A. и соавт., 2005 [17]	174 женщины с ожирением и односторонним ОА коленного сустава, 16 и 30 мес наблюдения	WOMAC боль	Сужение суставной щели $\geq 0,50$ мм	Исходная боль по WOMAC > 11 являлась предиктором сужения суставной щели $\geq 0,50$ мм
Conaghan P.G. и соавт., 2010 [18]	531 пациент с ОА коленных суставов, в среднем 3 года (0–4 года) наблюдения	WOMAC боль	Прогрессирование ОА по данным рентгенографии (по Kellgren—Lawrence)	Исходная интенсивная боль в коленных суставах ≥ 60 мм по ВАШ — фактор риска прогрессирования ОА (ОШ 1,81; 95% ДИ 1,15–2,83; $p = 0,01$)
Muraki S. и соавт., 2012 [19]	3040 случайно выбранных лиц, 3,3 года наблюдения (n=2262)	Опросник: испытывали ли вы боль в коленном суставе большинство дней предыдущего месяца дополнительно к настоящему состоянию?	Выявление рентгенологического ОА коленного сустава; рентгенологическое прогрессирование ОА коленного сустава	Боль в коленном суставе в начале наблюдения была связана с выявлением ОА $\geq$ III стадии по Kellgren—Lawrence (ОШ 2,53; 95% ДИ 1,59–4,00) и рентгенологическим прогрессированием ОА коленного сустава (ОШ 2,63; 95% ДИ 1,81–3,81)
Driban J.B. и соавт., 2016 [20]	1930 участников без рентгенологического ОА коленного сустава, 4 года наблюдения	WOMAC боль	Быстрое рентгенологическое прогрессирование ОА IV стадии по Kellgren—Lawrence	Лица с быстрым прогрессированием ОА коленного сустава имели более выраженную боль по WOMAC (ОШ 2,00; 95% ДИ 1,33–3,00)

грессирования ОА в целом. Так, в 2011 г. на основе рентгенологического, денситометрического, ультразвукового и магнитно-резонансного исследования 158 пациентов с первичным ОА коленных суставов были установлены факторы, обуславливающие сильную боль и прогрессирование заболевания. Было также продемонстрировано, что избыточная масса тела, поздняя стадия ОА, низкие значения субхондральной минеральной плотности кости (МПК) медиального мыщелка большеберцовой кости, наличие ОА суставов кистей и крупных остеофитов большеберцовой кости являются основными предикторами развития интенсивного болевого синдрома, а наличие интенсивной боли, синовита, варусной деформации, остеоита в медиальных отделах большеберцовой кости, а также высокие значения ИМТ и субхондральной МПК большеберцовой кости — значимыми факторами прогрессирования ОА коленных суставов. Далее в проспективном 5-летнем исследовании было подтверждено, что к ведущим предикторам рентгенологического прогрессирования относятся интенсивная боль, высокий ИМТ,

наличие синовита и остеоита в субхондральных отделах большеберцовой кости [23]. Эти работы легли в основу крупного многоцентрового проспективного исследования «ОА: оценка прогрессирования в реальной клинической практике», которое подтвердило, что интенсивная боль в коленном суставе (> 70 мм по визуальной аналоговой шкале, ВАШ), избыточная масса тела, синовит и остеоит в медиальном отделе большеберцовой кости являются основными факторами прогрессирования ОА коленных суставов. Кроме того, высокие значения боли по WOMAC наряду с избыточной массой тела, сахарным диабетом (СД) 2-го типа, остеоитом в медиальных отделах большеберцовой кости и повреждением хряща в этих же отделах (по данным МРТ) — основные предикторы быстрого (в течение года) прогрессирования ОА коленных суставов [24].

В 2019 г. EULAR (European League Against Rheumatism) еще раз подчеркнула, что на сегодняшний день одна из основных задач лечения ОА заключается в уменьшении боли. Важнейшим средством медикаментозной коррекции боли

при ОА являются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), которые по обезболивающему потенциалу не уступают опиоидам, но имеют лучший профиль безопасности и значимо превосходят ацетаминофен. Центральный фармакологический эффект НПВП связан с блокадой циклооксигеназы 2 (ЦОГ2) и снижением синтеза провоспалительных простагландинов (ПГ), прежде всего ПГЕ₂. Эта субстанция принимает участие в разнообразных патологических процессах: сенситизации ноцицепторов, аутоиммунных и иммуновоспалительных реакциях, дифференциации и активации остеокластов, выработке цитокинов, факторов роста, продуктов перекисного окисления и пр. [25].

Во всех современных рекомендациях по лечению ОА НПВП являются препаратами выбора уже на самых ранних этапах лечения ОА. Например, в обновленных рекомендациях Американской коллегии ревматологов (American College of Rheumatology, ACR) 2019 г. указано на необходимость приема препаратов этой группы независимо от локализации поражения (кисти, коленные и тазобедренные суставы) [26]. Тогда же были представлены обновленные рекомендации OARSI (OsteoArthritis Research Society International) [27] по лечению ОА коленных, тазобедренных суставов и генерализованного ОА с учетом коморбидности, включая сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), болезни желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), немощность (англ. frailty), депрессию и распространенный болевой синдром. Данные рекомендации, как и те, что предложены ACR, были созданы на основе последних систематических обзоров и метаанализов, в которых препараты оценивались по системе GRADE (The Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation). Эксперты пришли к единому мнению, что для пациентов с ОА без сопутствующих заболеваний НПВП после нефармакологических методов являются препаратами выбора.

Вместе с тем постоянно обсуждается вопрос о безопасности такой терапии. В последних Российских рекомендациях по рациональному использованию НПВП [28] еще раз подчеркнуто, что не существует безопасного препарата данной группы, все они в той или иной степени могут индуцировать широкий спектр неблагоприятных реакций (НР), среди которых наибольшее значение имеет развитие патологии со стороны ЖКТ, сердечно-сосудистой системы (ССС) и почек. Так, все НПВП могут вызывать НР со стороны ЖКТ: диспепсию (боль и дискомфорт в эпигастральной области), язвы, кровотечения и перфорацию верхних и нижних отделов ЖКТ, железодефицитную анемию, в том числе вследствие НПВП-энтеропатии, обострение и осложнения воспалительных заболеваний кишечника. Опубликованный в журнале *Lancet* крупномасштабный метаанализ по безопасности НПВП, в том числе в сравнении с плацебо (280 исследований, 124 513 участников, 68 342 пациентов/лет) показал, что прием любого препарата этого класса ассоциирован с увеличением риска развития НР со стороны верхних отделов ЖКТ: ОР для коксибов — 1,81 (95% ДИ 1,17–2,81; $p=0,007$); для диклофенака — 1,89 (95% ДИ 1,16–3,09; $p=0,01$); для ибупрофена — 3,97 (95% ДИ 2,22–7,1; $p<0,0001$) и для напроксена — 4,22 (95% ДИ 2,71–6,56; $p<0,0001$) [29].

НР со стороны ССС при использовании НПВП тоже следует рассматривать как свойственные всем препаратам

данной лекарственной группы. Риск их развития зависит от индивидуальных характеристик препарата и используемой дозы, но не от селективности в отношении ЦОГ2 [28]. В большинстве случаев прием любых НПВП способствует обострению имеющихся заболеваний ССС, тем самым существенно повышая риск развития кардиоваскулярных катастроф: инфаркта миокарда (ИМ), ишемического инсульта и внезапной коронарной смерти. В недавно опубликованном когортном исследовании (233 816 пожилых пациентов, 21 256 случаев острого ИМ) было продемонстрировано, что риск развития таких НР на фоне лечения цефекоксибом в дозе 200 мг/сут повышался в 1,16 раза; напроксеном 750 мг/сут — в 1,38 раза; ибупрофеном 1200 мг/сут — в 1,42 раза и диклофенаком 150 мг/сут — в 1,59 раза [30]. Кроме того, авторы отметили связь этого риска с длительностью приема НПВП: вероятность развития ИМ возросла через 30 дней на фоне приема цефекоксиба и через неделю при использовании ибупрофена, диклофенака и напроксена. В связи с этим в обновленной редакции пошагового алгоритма терапии ОА коленных суставов ESCEO (European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis) 2019 г. пациентам с ССЗ рекомендовано использовать НПВП в небольших дозах и принимать их периодически [31]. В российских междисциплинарных рекомендациях по рациональному применению НПВП отмечается, что при серьезных ССЗ (клинически выраженная ишемическая болезнь сердца, сердечная недостаточность — СН); перенесенные тромбозы и тромбоэмболии (и др.) тоже необходимо лимитировать дозу этих препаратов или полностью отказаться от них [28].

Эксперты ESCEO еще раз подчеркнули, что НПВП могут вызывать острую почечную недостаточность (ОПН), особенно в первый месяц лечения. Английские авторы недавно провели метаанализ 10 исследований ($n=3789$), в котором подтвердили повышение вероятности развития ОПН у лиц, принимавших НПВП (ОШ 1,73; 95% ДИ 1,44–2,07). Причем этот риск возрастал при увеличении возраста больных, составляя у пожилых людей 2,51 (95% ДИ 1,52–2,68) [32]. Важно отметить, что ОПН реже развивается у пациентов с нормальной функцией почек [31]. НПВП могут вызывать и другие ренальные осложнения, такие как мембранозная нефропатия, интерстициальный нефрит с нефротическим синдромом, острый папиллярный некроз, развитие и прогрессирование хронической болезни почек (ХБП). Недавние результаты подтверждают, что у пациентов с СД 2-го типа или с гипертонической болезнью (ГБ) на фоне приема НПВП возрастает риск развития ХБП. Так, ученые из Тайваня оценили связь НПВП с развитием ХБП у 48 715 пациентов с СД 2-го типа, показав, что длительность такой терапии более 90 дней ассоциируется с увеличением коэффициента риска (КР) в 1,37 раза (95% ДИ 1,26–1,49) по сравнению с лицами, не принимавшими НПВП [33]. Идентичные результаты получены при изучении взаимосвязи НПВП с развитием ХБП у пациентов, страдающих ГБ. При обследовании 31 976 больных показано, что при использовании НПВП от 1 до 89 дней риск развития данного осложнения повышается на 18% (КР 1,18; 95% ДИ 1,08–1,29), более 90 дней — на 32% (КР 1,32; 95% ДИ 1,21–1,44) [34].

Таким образом, лечащий врач при назначении НПВП всегда должен учитывать коморбидный фон пациента и выбирать препараты с наилучшим профилем безопасности.

К их числу относится мелоксикам (Мовалис®), который уже около 25 лет успешно используется в нашей стране [35]. С 2000 г. он применяется в США, где выписывается более 9 млн рецептов в год [36]. Такая популярность препарата обусловлена его высокой эффективностью и безопасностью у пациентов не только с ОА, но и с другими ревматическими заболеваниями, в том числе с неспецифической болью в спине (НБС) [37–39].

Мелоксикам ($C_{14}H_{13}N_3O_4S_2$) — енольная кислота, относится к классу оксикамов. Препарат *in vitro* обладает 10-кратной селективностью в отношении ингибирования ЦОГ2 (основной точки приложения всех НПВП) по сравнению с ЦОГ1. Кроме того, мелоксикам способен воздействовать на микросомальную ПГЕ₂ синтазу 1, тем самым дополнительно снижая выработку центрального медиатора болевой и воспалительной реакции — ПГЕ₂ [40].

Мовалис характеризуется хорошей абсорбцией из ЖКТ. Его абсолютная биодоступность достигает 90%. Максимальная концентрация в плазме крови при приеме внутрь отмечается через 5–6 ч, период полувыведения — от 13 до 25 ч [41]. Такое длительное действие препарата обусловлено прочной связью с ЦОГ2 за счет дополнительных гидрофобных, водородных связей. Он легко проникает в синовиальную жидкость, где его концентрация составляет 40–50% от уровня в плазме.

Одним из преимуществ мелоксикама является щадящее воздействие на ЖКТ по сравнению с неселективными НПВП (н-НПВП). В крупномасштабном двойном слепом международном рандомизированном проспективном исследовании (MELISSA) изучалась безопасность мелоксикама в сопоставлении с диклофенаком у больных с симптоматическим ОА. Пациенты в течение 28 дней принимали мелоксикам 7,5 мг/сут (n=4635) или диклофенак 100 мг/сут (n=4688). При использовании мелоксикама было зарегистрировано значительно меньше НР со стороны ЖКТ, чем при назначении диклофенака (соответственно 13 и 19%; $p < 0,001$), включая диспепсию ($p < 0,001$), тошноту и рвоту ($p < 0,05$), боль в животе ($p < 0,001$), диарею ($p < 0,001$) [42]. В другом крупномасштабном проспективном международном многоцентровом двойном слепом рандомизированном исследовании (SELECT) сравнивали эффективность и безопасность мелоксикама и пироксикама. Пациентам с обострением ОА назначали мелоксикам 7,5 мг/сут (1-я группа, n=4320) или пироксикам 20 мг/сут (2-я группа, n=4336) в течение 28 дней. Эффективность обоих препаратов оказалась эквивалентной, но частота НР в 1-й группе была статистически значимо ниже, чем во 2-й (соответственно 22,5 и 27,9%; $p < 0,001$). При этом диспепсия встречалась в 3,4 и 5,8% ($p < 0,001$), тошнота/рвота в 2,5 и 3,4% ($p < 0,05$), боль в животе — в 2,1 и 3,6% ($p < 0,001$) соответственно [43]. Немного позже эти данные были подтверждены в метаанализе, включавшем 12 рандомизированных клинических исследований (РКИ), посвященных оценке частоты и тяжести НР со стороны ЖКТ у пациентов с ОА, ревматоидным артритом и НБС, использующих мелоксикам, по сравнению с н-НПВП (диклофенак, пироксикам, напроксен). У лиц, принимавших мелоксикам, было зарегистрировано меньшее число гастроинтестинальных НР (ОШ 0,64; ДИ 95% 0,59–0,69). Больные реже предъявляли жалобы на диспепсию (ОШ 0,73; 95% ДИ 0,64–0,84), у них в меньшем числе случаев выявлялись кровотечения, язвы, перфорации (ОШ

0,52; 95% ДИ 0,28–0,96) и реже требовалась отмена препарата из-за НР, связанных с ЖКТ (ОШ 0,59; 95% ДИ, 0,52–0,67) по сравнению с н-НПВП. Таким образом, эта работа подтвердила, что мелоксикам обладает лучшим профилем безопасности со стороны ЖКТ, чем н-НПВП, при аналогичной эффективности [44]. Согласно имеющимся данным, мелоксикам мало отличается и от высокоселективных НПВП по частоте развития ЖКТ-осложнений. Подтверждением этому служит сетевой метаанализ (36 РКИ длительностью 4 нед и более, n=112 351), в котором сравнивались коксибы (целекоксиб, эторикоксиб, парекоксиб и лумиракоксиб) и умеренно селективные ингибиторы ЦОГ2 (мелоксикам, набуметон и этодолак) по риску развития НР со стороны ЖКТ. Оказалось, что ОР как для высоко, так и для умеренно селективных НПВП было сопоставимо, составляя для общего числа осложнений 1,09 (95% ДИ 0,93–1,31), для гастроинтестинальных осложнений 1,04 (95% ДИ 0,87–1,25), для отмены лечения из-за осложнений 1,0 (95% ДИ 0,74–1,33). Кроме того, в пользу препарата говорит низкий риск (сопоставимый с таковым для плацебо) развития острой печеночной недостаточности [36]. У 7% пациентов на фоне лечения мелоксикамом отмечается кратковременное транзиторное повышение уровня печеночных ферментов, которое самостоятельно купируется без изменения дозы препарата. Значимое повышение содержания трансаминаз (>3 норм) выявляется менее чем у 1% пациентов, при этом после отмены препарата этот показатель быстро нормализуется.

Должное внимание при выборе препарата должно уделяться безопасности со стороны ренальной системы. Например, в опубликованном систематическом обзоре, включавшем 7 исследований, продемонстрировано, что по риску возникновения НР со стороны почек мелоксикам не отличался от плацебо (ОШ 0,99; 95% ДИ 0,72–1,35) [45].

Проблема кардиоваскулярной безопасности НПВП имеет важное значение у пациентов с ОА, так как большинство из них страдают ССЗ. В обзоре W. Asghar и F. Jamali [45] (n=131 755) сравнивался риск сердечно-сосудистых НР на фоне приема мелоксикама, других НПВП и плацебо более 90 дней. Применение мелоксикама (ОШ 1,13; 95% ДИ 0,98–1,32), напроксена (ОШ 1,10; 95% ДИ 0,98–1,23) и ибупрофена (ОШ 1,03; 95% ДИ 0,95–1,11) не ассоциировалось с повышением риска кардиальных НР, в отличие от рофекоксиба, диклофенака, целекоксиба, прием которых приводил к значимому увеличению вероятности их развития. Важно отметить, что авторы не выявили связи между дозой мелоксикама (7,5 и 15 мг/сут) и общим кардиоренальным риском (соответственно ОШ 1,15; 95% ДИ 0,98–1,35 и ОШ 1,11; 95% ДИ 0,98–1,25), для остальных НПВП такая закономерность прослеживалась. При этом суммарный шанс возникновения ИМ, инсульта и тромбоэмболии легочной артерии, а также ренальных НР составил для мелоксикама 1,14 (95% ДИ 1,04–1,25) и был сопоставим и даже меньше такового для целекоксиба — 1,27 (95% ДИ 1,14–1,41) и напроксена — 1,18 (1,11–1,25) [45].

В недавно выполненных крупных популяционных исследованиях получены отличающиеся друг от друга данные. Так, в работе британских ученых, проведенной в 2017 г. (9291 пациент с ИМ и 30 676 без него), изучалась связь между риском развития ИМ и приемом НПВП (напроксен, диклофенак и мелоксикам). Вероятность развития ИМ на фо-

не лечения мелоксикамом и диклофенаком оказалась сопоставима (соответственно ОШ 1,40; 95% ДИ 1,17–1,68 и ОШ 1,37; 95% ДИ 1,25–1,50) [46]. В аналогичной работе тайваньских исследователей, которые провели анализ данных 13,7 млн пациентов, получавших различные НПВП, прием мелоксикама не ассоциировался с повышением риска ИМ (ОШ 0,97; 95% ДИ 0,73 – 1,30) [47].

Достоинством препарата является хороший профиль безопасности в отношении риска развития СН. Данный аспект рассматривался в рамках международного (Нидерланды, Италия, Германия и Великобритания) проекта, в котором этот риск изучался на фоне назначения 27 различных НПВП (92 163 госпитализации по поводу СН и 8 246 403 – без нее). Согласно полученным результатам, вероятность госпитализаций по поводу СН была увеличена для семи н-НПВП (диклофенак, ибупрофен, индометацин, кеторолак, напроксен, нимесулид и пироксикам) и двух ингибиторов ЦОГ2 (эторикоксиб и рофекоксиб). Мелоксикам не повышал риск поступления пациентов в стационар из-за развития СН (ОШ 1,02; 95% ДИ 0,94–1,11), в том числе и из-за ее дестабилизации (ОШ 1,04; 95% ДИ 0,93–1,16) [48].

НПВП способны вызывать венозные тромбозмболические осложнения. Как показал анализ британского исследования (4020 пациентов с ОА и венозными тромбозмболиями – ВТЭ – и 20 059 пациентов с ОА без ВТЭ), по безопасности в отношении этой НР мелоксикам занимает вторую позицию после напроксена (скорректированное ОШ 1,29; 95% ДИ 1,11–1,50 и ОШ 1,00; 95% ДИ 0,89–1,12 соответственно). Более высокий риск ВТЭ отмечался у пациентов, получавших диклофенак (ОШ 1,63; 95% ДИ 1,53–1,74), ибупрофен (ОШ 1,49; 95% ДИ 1,38–1,62) и целекоксиб (ОШ 1,30; 95% ДИ 1,11–1,51) [49].

Таким образом, Мовалис пользуется заслуженной популярностью в лечении ревматических заболеваний, в том числе ОА, благодаря эффективности и безопасности, даже при наличии существенной коморбидной патологии. В одном из последних сетевых метаанализов (44 исследования, n=19 045) корейские ученые сравнивали эффективность многих НПВП [50]. Все препараты оказывали значимый анальгетический эффект, включая плацебо. Однако при оценке степени снижения боли по ВАШ мелоксикам имел преимущества не только перед плацебо, но и перед многими НПВП, включая диклофенак, пироксикам, ацеклофенак, ацетаминофен, напроксен, целекоксиб, трамадол. При этом наиболее высокий рейтинг уменьшения боли по WOMAC был выявлен у эторикоксиба; а уменьшение функциональной недостаточности по WOMAC – у ацеклофенака, на втором месте стоит мелоксикам, далее – эторикоксиб и трамадол. В нашей стране тоже накоплен большой опыт использования оригинального мелоксикама (Мовалис),

свидетельствующий о его хорошем терапевтическом потенциале и низкой частоте НР [51–53].

Согласно клиническим рекомендациям по рациональному использованию НПВП, назначение инъекционных форм имеет преимущество в скорости наступления обезболивающего эффекта по сравнению с пероральным приемом стандартных препаратов (уровень доказательности 1b) [28]. Мовалис при внутримышечном (в/м) введении быстро всасывается, максимальная плазменная концентрация отмечается через 1,5 ч, абсолютная биодоступность составляет 100% [41]. Учитывая быстроту эффекта при парентеральном введении препарата, целесообразно начинать терапию у пациентов с острым/выраженным болевым синдромом с в/м инъекций в течение 3–6 дней с дальнейшим переходом на таблетированную форму в дозе 7,5–15 мг/сут в зависимости от интенсивности боли.

В многочисленных публикациях, посвященных анализу так называемой ступенчатой терапии, доказана ее высокая эффективность и безопасность у пациентов с различной суставной патологией и НБС [51–53]. В ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» было проведено исследование эффективности и переносимости ступенчатой терапии Мовалисом при боли в нижней части спины (БНС) у пациентов с ОА и остеопорозом. В исследовании участвовали 30 женщин с БНС и ОА крупных суставов и снижением МПК в поясничном отделе позвоночника. Оценка эффективности препарата проводилась по следующим параметрам: боль в суставах и позвоночнике в покое и при активных движениях (по ВАШ); функциональное состояние позвоночника, включая его подвижность, и функциональная активность больного (в баллах). Статистически значимое уменьшение боли в суставах и спине в покое/при движении и улучшение функциональной активности отмечалось уже через 1 ч после первой инъекции Мовалиса (p=0,05), эффект увеличивался после 3-й инъекции и сохранялся в течение 10 последующих дней на фоне приема таблетированной формы. Положительная динамика выявлена более чем у половины больных (57%) при оценке движений в позвоночнике и более чем у трети при оценке функциональной активности пациента [53].

Таким образом, мелоксикам обладает хорошим соотношением эффективности и безопасности, в том числе у больных, имеющих серьезную коморбидную патологию. Мовалис является препаратом выбора при заболеваниях костно-мышечной системы, в частности при ОА. При наличии выраженного болевого синдрома хорошо зарекомендовала себя ступенчатая схема, когда в первые дни лечения применяется инъекционная форма препарата, а затем для закрепления терапевтического успеха – пероральная с учетом сопутствующих заболеваний.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2018 Nov 10;392(10159):1789–858. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32279-7
2. Балабанова РМ, Дубинина ТВ. Дина-

мика пятилетней заболеваемости болезнями костно-мышечной системы и их распространенности среди взрослого населения России за 2013–2017 гг. Современная ревматология. 2019;13(4):11–7. [Balabanova RM, Dubinina TV. Five-year (2013–2017) trends in the incidence and prevalence of musculoskeletal system diseases among the adult population of Russia. *Sovremennaya revmatologiya* = *Modern*

Rheumatology Journal. 2019;13(4):11–7. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2019-4-11-17

3. Галушко ЕА, Большакова ТВ, Виноградова ИБ и др. Структура ревматических заболеваний среди взрослого населения России по данным эпидемиологического исследования (предварительные результаты). Научно-практическая ревматология. 2009;47(1):11–7.

- [Galushko EA, Bol'shakova TV, Vinogradova IB, et al. Structure of rheumatic diseases among adult population of Russia according to data of an epidemiological study (preliminary results). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2009;47(1):11-7. (In Russ.)). doi: 10.14412/1995-4484-2009-136
4. Wilkie R, Parmar SS, Blagojevic-Bucknall M, et al. Reasons why osteoarthritis predicts mortality: path analysis within a cox proportional hazards model. *RMD Open*. 2019 Nov 13;5(2):e001048. doi: 10.1136/rmdopen-2019-001048. eCollection 2019.
5. Smith D, Wilkie R, Croft P, McBeth J. Pain and Mortality in Older Adults: The Influence of Pain Phenotype. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2018 Feb;70(2):236-43. doi: 10.1002/acr.23268
6. Guillemin F, Ricatte C, Barcenilla-Wong A, et al. Developing a Preliminary Definition and Domains of Flare in Knee and Hip Osteoarthritis (OA): Consensus Building of the Flare-in-OA OMERACT Group. *J Rheumatol*. 2019 Sep;46(9):1188-91. doi: 10.3899/jrheum.181085. Epub 2019 May 15.
7. Parry E, Ogollah R, Peat G. 'Acute flare-ups' in patients with, or at high risk of, knee osteoarthritis: a daily diary study with case-crossover analysis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2019 Aug;27(8):1124-8. doi: 10.1016/j.joca.2019.04.003
8. Wang Y, Teichtahl AJ, Abram F, et al. Knee pain as a predictor of structural progression over 4 years: data from the Osteoarthritis Initiative, a prospective cohort study. *Arthritis Res Ther*. 2018 Nov 6;20(1):250. doi: 10.1186/s13075-018-1751-4
9. Raynauld JP, Martel-Pelletier J, Berthiaume MJ, et al. Quantitative magnetic resonance imaging evaluation of knee osteoarthritis progression over two years and correlation with clinical symptoms and radiologic changes. *Arthritis Rheum*. 2004 Feb;50(2):476-87.
10. Wluka AE, Wolfe R, Stuckey S, Cicuttini FM. How does tibial cartilage volume relate to symptoms in subjects with knee osteoarthritis? *Ann Rheum Dis*. 2004 Mar; 63(3):264-8.
11. Raynauld JP, Martel-Pelletier J, Berthiaume MJ, et al. Long term evaluation of disease progression through the quantitative magnetic resonance imaging of symptomatic knee osteoarthritis patients: correlation with clinical symptoms and radiographic changes. *Arthritis Res Ther*. 2006;8(1):R21. Epub 2005 Dec 30.
12. Pelletier JP, Raynauld JP, Berthiaume MJ, et al. Risk factors associated with the loss of cartilage volume on weight-bearing areas in knee osteoarthritis patients assessed by quantitative magnetic resonance imaging: a longitudinal study. *Arthritis Res Ther*. 2007;9(4):R74.
13. Eckstein F, Cotozana S, Wirth W, et al. Greater rates of cartilage loss in painful knees than in pain-free knees after adjustment for radiographic disease stage: data from the osteoarthritis initiative. *Arthritis Rheum*. 2011 Aug;63(8):2257-67. doi: 10.1002/art.30414
14. Saunders J, Ding C, Cicuttini F, Jones G. Radiographic osteoarthritis and pain are independent predictors of knee cartilage loss: a prospective study. *Intern Med J*. 2012 Mar; 42(3):274-80. doi: 10.1111/j.1445-5994.2011.02438.x
15. Dieppe P, Cushnaghan J, Young P, Kirwan J. Prediction of the progression of joint space narrowing in osteoarthritis of the knee by bone scintigraphy. *Ann Rheum Dis*. 1993 Aug;52(8):557-63.
16. Cooper C, Snow S, McAlindon TE, et al. Risk factors for the incidence and progression of radiographic knee osteoarthritis. *Arthritis Rheum*. 2000 May;43(5):995-1000.
17. Mazzuca SA, Brandt KD, Schauwecker DS, et al. Severity of joint pain and Kellgren-Lawrence grade at baseline are better predictors of joint space narrowing than bone scintigraphy in obese women with knee osteoarthritis. *J Rheumatol*. 2005 Aug;32(8):1540-6.
18. Conaghan PG, D'Agostino MA, Le Bars M, et al. Clinical and ultrasonographic predictors of joint replacement for knee osteoarthritis: results from a large, 3-year, prospective EULAR study. *Ann Rheum Dis*. 2010 Apr; 69(4):644-7. doi: 10.1136/ard.2008.099564. Epub 2009 May 10.
19. Muraki S, Akune T, Oka H, et al. Incidence and risk factors for radiographic knee osteoarthritis and knee pain in Japanese men and women: a longitudinal population-based cohort study. *Arthritis Rheum*. 2012 May; 64(5):1447-56. doi: 10.1002/art.33508
20. Driban JB, Price LL, Eaton CB, et al. Individuals with incident accelerated knee osteoarthritis have greater pain than those with common knee osteoarthritis progression: data from the Osteoarthritis Initiative. *Clin Rheumatol*. 2016 Jun;35(6):1565-71. doi: 10.1007/s10067-015-3128-2. Epub 2015 Nov 27.
21. Bastick AN, Belo JN, Runhaar J, Bierma-Zeinstra SM. What Are the Prognostic Factors for Radiographic Progression of Knee Osteoarthritis? A Meta-analysis. *Clin Orthop Relat Res*. 2015 Sep;473(9):2969-89. doi: 10.1007/s11999-015-4349-z. Epub 2015 May 21.
22. Bastick AN, Runhaar J, Belo JN, Bierma-Zeinstra SM. Prognostic factors for progression of clinical osteoarthritis of the knee: a systematic review of observational studies. *Arthritis Res Ther*. 2015 Jun 8;17:152. doi: 10.1186/s13075-015-0670-x
23. Кашеварова НГ, Алексеева ЛИ, Таскина ЕА, Смирнов АВ. Ведущие факторы прогрессирования остеоартрита коленных суставов. Влияние симптоматических препаратов замедленного действия на течение заболевания (5-летнее проспективное исследование). *Фарматека*. 2017;(7):40-5. [Kashevarova NG, Alekseeva LI, Taskina EA, Smirnov AV. Leading factors in the progression of osteoarthritis of the knee joints. Effect of delayed-acting symptomatic drugs on the course of the disease (5-year prospective study). *Farmateka*. 2017;(7):40-5. (In Russ.)].
24. Алексеева ЛИ, Таскина ЕА, Кашеварова НГ. Остеоартрит: эпидемиология, классификация, факторы риска и прогрессирования, клиника, диагностика, лечение. Современная ревматология. 2019;13(2):9-21. [Alekseeva LI, Taskina EA, Kashevarova NG. Osteoarthritis: epidemiology, classification, risk factors, and progression, clinical presentation, diagnosis, and treatment. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2019;13(2):9-21. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2019-2-9-21
25. Каратеев АЕ. Терапевтический потенциал эторикоксиба в клинической практике. Современная ревматология. 2020; 14(1):108-17. [Karateev AE. The therapeutic potential of etoricoxib in clinical practice. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2020;14(1):108-17. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2020-1-108-117
26. Kolasinski SL, Neogi T, Hochberg MC, et al. 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the Management of Osteoarthritis of the Hand, Hip, and Knee. *Arthritis Rheum*. 2020 Feb; 72(2):220-33. doi: 10.1002/art.41142. Epub 2020 Jan 6.
27. Bannuru RR, Osani MC, Vaysbrot EE, et al. OARS guidelines for the non-surgical management of knee, hip, and polyarticular osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2019 Nov;27(11):1578-89. doi: 10.1016/j.joca.2019.06.011.
28. Каратеев АЕ, Насонов ЕЛ, Ивашкин ВТ и др. Рациональное использование нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации. Научно-практическая ревматология. 2018; 56(Прил. 1):1-29. [Karateev AE, Nasonov EL, Ivashkin VT, et al. Rational use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Clinical guidelines. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(1S):1-29. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2018-1-29
29. Bhala N, Emberson J, Merhi A, et al. Coxib and traditional NSAID Trialists' (CNT) Collaboration, Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials. *Lancet*. 2013;382(9894):769-79. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60900-9
30. Bally M, Beauchamp ME, Abrahamowicz M, et al. Risk of acute myocardial infarction with real-world NSAIDs depends on dose and timing of exposure. *Pharmacoeconom Drug Saf*. 2018;27(1):69-77. doi: 10.1002/pds.4358
31. Bruyere O, Honvo G, Veronesi N, et al. An updated algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO). *Semin Arthritis Rheum*. 2019 Apr 30. pii:S0049-0172(19)30043-5. doi: 10.1016/j.semarthrit.2019.04.008
32. Zhang X, Donnan PT, Bell S, Guthrie B. Non-steroidal anti-inflammatory drug induced acute kidney injury in the community dwelling general population and people with chronic kidney disease: systematic review and meta-analysis. *BMC Nephrol*. 2017 Aug 1;18(1):256. doi: 10.1186/s12882-017-0673-8
33. Tsai HJ, Hsu YH, Huang YW, et al. Use of non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of chronic kidney disease in people with

- Type 2 diabetes mellitus, a nationwide longitudinal cohort study. *Diabet Med*. 2015 Mar;32(3):382-90. doi: 10.1111/dme.12610
34. Hsu CC, Wang H, Hsu YH, et al. Use of Nonsteroidal AntiInflammatory Drugs and Risk of Chronic Kidney Disease in Subjects With Hypertension: Nationwide Longitudinal Cohort Study. *Hypertension*. 2015 Sep;66(3):524-33. doi: 10.1161/hypertensionaha.114.05105
35. Зонина ЕВ, Каратеев АЕ. Обоснованный подход к выбору нестероидных противовоспалительных препаратов при остеоартрите. Современная ревматология. 2018;12(4):47-53.
- [Zonova EV, Karateev AE. A sound approach to choosing nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2018;12(4):47-53. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2018-4-47-53
36. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK548278/>
37. Degner F, Tü rck D, Pairet M. Pharmacological, pharmacokinetic and clinical profile of meloxicam. *Drugs Today*. 1997;33:739.
38. Del Tacca M, Colucci R, Fornai M, et al. Efficacy and tolerability of meloxicam, a COX-2 preferential nonsteroidal anti-inflammatory drug. *Clin Drug Investig*. 2002;22:799.
39. Chen YF, Jobanputra P, Barton P, et al. Cyclooxygenase-2 selective non-steroidal anti-inflammatory drugs (etodolac, meloxicam, celecoxib, rofecoxib, etoricoxib, valdecoxib and lumiracoxib) for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*. 2008 Apr;12(11):1-278, iii.
40. Xu S, Rouzer CA, Marnett LJ. Oxicams, a class of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and beyond. *IUBMB Life*. 2014 Dec;66(12):803-11. doi: 10.1002/iub.1334. Epub 2014 Dec 23.
41. Davies NM, Skjodt NM. Clinical pharmacokinetics of meloxicam. A cyclo-oxygenase-2 preferential nonsteroidal anti-inflammatory drug. *Clin Pharmacokinet*. 1999 Feb;36(2):115-26. doi: 10.2165/00003088-199936020-00003
42. Hawkey C, Kahan A, Steinbrück K, et al. Gastrointestinal tolerability of meloxicam compared to diclofenac in osteoarthritis patients. International MELISSA Study Group. Meloxicam Large-scale International Study Safety Assessment. *Br J Rheumatol*. 1998 Sep;37(9):937-45. doi: 10.1093/rheumatology/37.9.937
43. Dequeker J, Hawkey C, Kahan A, et al. Improvement in gastrointestinal tolerability of the selective cyclooxygenase (COX)-2 inhibitor, meloxicam, compared with piroxicam: results of the Safety and Efficacy Large-scale Evaluation of COX-inhibiting Therapies (SELECT) trial in osteoarthritis. *Br J Rheumatol*. 1998 Sep;37(9):946-51.
44. Schoenfeld P. Gastrointestinal safety of meloxicam: a meta-analysis and systematic review of randomized controlled trials. *Am J Med*. 1999 Dec 13;107(6A):48S-54S.
45. Asghar W, Jamali F. The effect of COX-2-selective meloxicam on the myocardial, vascular and renal risks: a systematic review. *Inflammopharmacology*. 2015 Feb;23(1):1-16. doi: 10.1007/s10787-014-0225-9
46. Dalal D, Dubreuil M, Pelloquin C, et al. Meloxicam and risk of myocardial infarction: a population-based nested case-control study. *Rheumatol Int*. 2017 Dec;37(12):2071-8. doi: 10.1007/s00296-017-3835-x
47. Shau WY, Chen HC, Chen ST, et al. Risk of new acute myocardial infarction hospitalization associated with use of oral and parenteral non-steroidal anti-inflammation drugs (NSAIDs): a case-crossover study of Taiwan's National Health Insurance claims database and review of current evidence. *BMC Cardiovasc Disord*. 2012 Feb 2;12:4. doi: 10.1186/1471-2261-12-4
48. Arfe A, Scotti L, Varas-Lorenzo C, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of heart failure in four European countries: nested case-control study. Safety of Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs (SOS) Project Consortium. *BMJ*. 2016 Sep 28;354:i4857. doi: 10.1136/bmj.i4857
49. Lee T, Lu N, Felson DT, et al. Use of non-steroidal anti-inflammatory drugs correlates with the risk of venous thromboembolism in knee osteoarthritis patients: a UK population-based case-control study. *Rheumatology (Oxford)*. 2016 Jun;55(6):1099-105. doi: 10.1093/rheumatology/kew036
50. Jung SY, Jang EJ, Nam SW, et al. Comparative effectiveness of oral pharmacologic interventions for knee osteoarthritis: A network meta-analysis. *Mod Rheumatol*. 2018 Nov;28(6):1021-8. doi: 10.1080/14397595.2018.1439694
51. Алексеев ВВ. Боль в поясничном отделе позвоночника: диагностика и лечение. Трудный пациент. 2004;2(4):1-8.
- [Alekseev VV. Lumbar spine pain: diagnosis and treatment. *Trudnyi patsient*. 2004;2(4):1-8. (In Russ.)].
52. Цветкова ЕС. Эффективность и переносимость ступенчатой терапии мовалисом (мелоксикамом) при ревматических заболеваниях. Терапевтический архив. 2004;12(78-80).
- [Tsvetkova ES. Effectiveness and tolerability of step therapy with Movalis (meloxicam) in rheumatic diseases. *Terapevticheskii arkhiv*. 2004;12(78-80). (In Russ.)].
53. Алексеева ЛИ, Кашеварова НГ, Торопцова НВ, Никитинская ОА. Оценка эффективности и переносимости «ступенчатой» терапии мовалисом у больных с синдромом боли в нижней части спины, сочетающимся с остеоартрозом и остеопорозом. Научно-практическая ревматология. 2005;43(6):53-5.
- [Alekseeva LI, Kashevarova NG, Toroptsova NV, Nikitinskaya OA. Evaluation of the effectiveness and tolerability of «step» therapy with Movalis in patients with lower back pain syndrome, combined with osteoarthritis and osteoporosis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2005;43(6):53-5. (In Russ.)].

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

10.04.2020/22.04.2020/25.04.2020

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья спонсируется компанией «Берингер Ингельхайм». Спонсор участвовал в разработке проекта исследования и поддержке исследовательской программы, а также принятии решения о представлении статьи для публикации. Конфликт интересов не повлиял на результаты исследования. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

This article has been supported by Boehringer Ingelheim. The sponsor has participated in the development of the investigation project and supported the investigation program, as well as in the decision to submit the article for publication. The conflict of interest has not affected the results of the investigation. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Таскина Е.А. <https://orcid.org/0000-0001-8218-3223>

Кашеварова Н.Г. <https://orcid.org/0000-0001-8732-2720>

Алексеева Л.И. <https://orcid.org/0000-0001-7017-0898>

Биологически активные добавки в XXI веке: неденатурированный коллаген II типа как пример препарата для надлежащей медицинской практики

Дыдыкина И.С.¹, Дибров Д.А.¹, Нурбаева К.С.¹, Коваленко П.С.¹, Коваленко А.А.²

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва; ²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

¹Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; ²Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

В статье рассмотрены современные сведения о биологически активных добавках (БАД), подчеркнута их роль в нормализации и/или улучшении функционального состояния органов и систем, в том числе микрофлоры желудочно-кишечного тракта, снижении риска заболеваний и др. Представлены данные о потреблении и оборотах БАД, определения и классификации этой группы веществ, основные документы, регламентирующие контроль их производства и продвижения в разных странах и в России. В качестве примера БАД, соответствующего правилам надлежащей медицинской практики, рассмотрен неденатурированный коллаген II типа, который вырабатывается из хряща грудины цыплят (UC-II®) и входит в состав препарата Сустафлекс. Терапевтические свойства неденатурированного коллагена II типа подтверждены клиническими испытаниями. Описаны механизм его действия, доказательства эффективности и безопасности, возможность использования для профилактики и комплексной терапии остеоартрита (ОА) коленных суставов, а также в качестве альтернативного средства лечения ОА.

Ключевые слова: биологически активные добавки; болезни костно-мышечной системы; остеоартрит коленных суставов; механизм оральной толерантности; неденатурированный коллаген II типа (UC-II®).

Контакты: Ирина Степановна Дыдыкина; dydykina_is@mail.ru

Для ссылки: Дыдыкина ИС, Дибров ДА, Нурбаева КС и др. Биологически активные добавки в XXI веке: неденатурированный коллаген II типа как пример препарата для надлежащей медицинской практики. Современная ревматология. 2020;14(2):131–137. DOI: 10.14412/1996-7012-2020-2-131-137

Biologically active additives in the 21st century: undenatured type II collagen as an example of good medical practice

Dydykina I.S.¹, Dibrov D.A.¹, Nurbaeva K.S.¹, Kovalenko P.S.¹, Kovalenko A.A.²

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow; ²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University), Moscow

¹34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia; ²8, Trubetskaya St. Build. 2, Moscow 119991, Russia

The paper deals with an update on biologically active additives (BAAs) and emphasizes their role in normalizing and/or improving the functional status of organs and systems, including the gastrointestinal tract microflora, in reducing the risk of diseases, etc. It gives data on the consumption and turnover of BAAs, definitions and classifications of this group of substances, the basic documents governing the control of their production and promotion in different countries and in Russia. Undenatured type II collagen (UC-II®) that is made from the chicken sternal cartilage and is a component of Sustaflex is considered as an example of the BAA that is compliant with good medical practice regulations. The therapeutic properties of UC-II® have been confirmed in clinical trials. The paper describes the mechanism of action of the BAA, evidence for its efficacy and safety, and the possibility of its administration for the prevention and combination treatment of knee osteoarthritis (OA) and its use as an alternative treatment for OA.

Keywords: biologically active additives; musculoskeletal system diseases; knee osteoarthritis; mechanism of oral tolerance; undenatured type II collagen (UC-II®).

Contact: Irina Stepanovna Dydykina; dydykina_is@mail.ru

For reference: Dydykina IS, Dibrov DA, Nurbaeva KS, et al. Biologically active additives in the 21st century: undenatured type II collagen as an example of good medical practice. *Sovremennaya Revmatologiya*=Modern Rheumatology Journal. 2020;14(2):131–137. DOI: 10.14412/1996-7012-2020-2-131-137

Биологически активные добавки (БАД) занимают промежуточное место между лекарственными средствами и продуктами питания, используются как дополнительный источник пищевых и биологически активных веществ, для оптимизации различных видов обмена веществ, нормализации и/или улучшения функционального состояния органов и систем, в том числе микрофлоры желудочно-кишечного тракта, снижения риска заболеваний и др. Изучением БАД занимается фармаконутрициология, которой уделяется большое внимание во всем мире. В нашей стране представители официальной медицины относятся к БАД с настороженностью, прежде всего потому, что продвижение большинства из этих продуктов осуществляется без контроля, с нарушением существующих правил, юридических и этических норм.

Потребление и оборот БАД

В настоящее время США занимают лидирующее место по производству и потреблению БАД: индустрия предлагает около 90 тыс. продуктов, объем рынка — примерно 30 млрд долл. На страны Европы приходится около 24% всех потребляемых БАД, а на Японию — 13%. В США добавки к пище использует почти половина совершеннолетнего населения, а в Японии 78% жителей включают их в свой рацион и считают незаменимым элементом питания [1, 2]. Определенную сложность представляет анализ рынка БАД в странах Востока, так как алиментарная коррекция является одним из фундаментальных принципов традиционной восточной медицины и прочно связана с социально-культурными особенностями населения. Ежегодный прирост мирового рынка БАД на 7% обусловлен постоянно увеличивающимся спросом на эти продукты в таких экономически активно развивающихся странах, как Индия и Китай.

В Российской Федерации рынок БАД с 2001 по 2012 г. вырос в 20 раз. В 2018 г. он составил примерно 50 млрд руб. с тенденцией к увеличению темпов роста продаж в среднем на 4–8% в месяц. При этом наибольший интерес потребителей проявляли к группе витаминно-минеральных комплексов и «общеукрепляющих» средств [1, 3].

Пищевое поведение может способствовать как возникновению или обострению хронических, в том числе коморбидных, заболеваний, так и коррекции их течения на фоне медикаментозной терапии. В основе лечения сахарного диабета, остеопороза, большинства сердечно-сосудистых и многих других заболеваний лежат рекомендации по изменению образа жизни и питания. В связи с этим в медицинском сообществе растет интерес к обоснованному и гармоничному поддержанию нутритивного статуса, в частности с помощью БАД [4].

Определения и классификации БАД

Общепринятого международного определения БАД нет. В России в 1999 г. вступили в силу созданные ведущими медицинскими учреждениями страны Методические указания «Пищевые продукты и пищевые добавки. Определение безопасности и эффективности биологически активных добавок к пище» (МУК 2.3.2.721–98) [5]. В этом документе дано определение БАД как «композиции натуральных или идентичных натуральным биологически активных веществ, предназначенных для непосредственного прие-

ма с пищей или введения в состав пищевых продуктов с целью обогащения рациона отдельными пищевыми БАД из растительного, животного или минерального сырья, а также химическими или биологическими активными веществами и их комплексами» [5].

В странах Евросоюза (ЕС) в соответствии с директивой 2002/46/ЕС от 10.06.2002 г. о стандартизации правовых норм членов ЕС в отношении БАД к пище принято их следующее определение: «*пищевые продукты, предназначенные для дополнения обычного рациона питания, а не для терапевтических целей*». В маркировке БАД к пище не должно содержаться указаний на возможность их использования для лечения заболеваний [6].

Эксперты Кокрейновского сообщества рассматривают БАД в качестве составляющих концепции дополнительной и альтернативной медицины (complementary and alternative medicine, CAM) — широкого спектра лечебных ресурсов, включающих оздоровительные системы, методы и практики, а также сопутствующие им теории и воззрения, которые отличны от свойственных основной лечебной системе отдельного общества или культуры в данный исторический период. Таким образом, к дополнительной и альтернативной медицине относятся любые виды медицинской помощи, не вошедшие в стандарты или клинические рекомендации, одобренные на государственном уровне.

БАД включают множество веществ и соединений, разнообразных по происхождению, строению и возможностям воздействия на функции организма. Существуют различные классификации БАД в зависимости от их состава и физиологического действия, а также способов получения и формы производства. Для удобства применения БАД на практике в Российской Федерации используются классификации Регистра лекарственных средств (РЛС), в которой БАД подразделяются по составу, форме и происхождению [7]; «Гигиенических требований безопасности и пищевой ценности пищевых продуктов» (СанПин 2.3.2.1078–01) с акцентом на преобладание компонентов БАД [8]; Методических указаний (МУК 2.3.2.721–98) [5], а также District Sales Manager (DSM Group, ЗАО «Группа ДСМ»), которая на всей территории Российской Федерации осуществляет постоянный мониторинг всех секторов фармацевтики, отслеживает продажи в аптеках нелекарственных товаров и отражает интерес потребителей к коррекции тех или иных нарушений в собственном организме [3, 9].

В Методических указаниях 1999 г. [5] выделено три группы БАД: нутрицевтики, парафармацевтики и эубиотики.

Нутрицевтиками называют БАД, которые гармонизируют состав пищи, привнося в него дополнительные необходимые нутриенты: белки, аминокислоты, жиры, углеводы, витамины, минеральные вещества или пищевые волокна, что позволяет корректировать алиментарный статус без внесения существенных изменений в устоявшийся стереотип питания.

Парафармацевтики используются для профилактики, вспомогательной терапии и поддержания функциональной активности органов и систем в границах физиологической нормы. Данная группа БАД позволяет на основе текущих представлений об этиологии и патогенезе различных заболеваний оптимизировать профилактическое и терапевтическое воздействие на различные аспекты патологических процессов.

Дубиотики, или пробиотики, содержат живые микроорганизмы и/или их метаболиты, способные влиять на состав и функции микробиома пищеварительного тракта, который, по мнению экспертов, также играет немаловажную роль в механизмах развития патологических состояний [10]. К пробиотическим относятся живые непатогенные и нетоксигенные микроорганизмы — представители защитных групп нормального кишечного микробиоценоза человека и природных симбиотических ассоциаций, благотворно действующие на организм человека путем поддержания нормального состава и биологической активности микрофлоры пищеварительного тракта, преимущественно родов *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Lactococcus*, *Propionibacterium* и др. [5].

Нормативные документы и доказательная база БАД

Так как БАД не признаны в полной мере лекарственными средствами, они не подпадают под юридические акты, контролируемые оборот этих веществ. Нет и глобальных документов, в которых были бы четко сформулированы требования и указания, касающиеся разработки, выпуска и контроля БАД. Например, в США мелатонин рассматривается как добавка к пище, в то время как в Австралии он является полноценным рецептурным препаратом. Долгие годы безрецептурные препараты хондроитина и глюкозамина в большинстве стран мира продаются в продуктовых магазинах в качестве БАД, но в нашей стране они зарегистрированы как симптоматические лекарственные средства замедленного действия (symptomatic slow acting drugs for osteoarthritis, SYSADOA) для лечения остеоартрита (ОА), которые можно приобрести только в аптеке.

Отдельные страны, международные организации или члены единого экономического пространства, такие как ЕС, Евразийский экономический союз (ЕАЭС), утверждают нормативные акты и соглашения, создают контролируемые органы, отвечающие за регуляцию, стандартизацию, мониторинг эффективного безопасного и рационального использования лекарственных препаратов и БАД [11].

В настоящее время в странах ЕС для обобщения правовых норм разных государств по отношению к БАД действует директива 2002/46/ЕС, которая содержит определение БАД, правила использования витаминов и минеральных веществ при производстве, правила маркировки и ввода в обращение новой продукции [6]. Кроме того, в соответствии с CAC/GL23 (Codex Alimentarius Commission Guidelines) [12] и регламентом 1924/2006, утвержденным Европарламентом, введены правила, маркировка и ограничения на заявления о пищевой ценности БАД, запрет и ограничения на недобросовестную рекламу. По условиям регламента заявления производителя БАД должны подкрепляться результатами эпидемиологических и клинических исследований, наличием базы данных [13]. Экспертную оценку доказательности тех или иных исследований уполномочено осуществлять Европейское управление безопасности пищевой продукции (European Food Safety Authority, EFSA). Согласно другому регламенту — 1048/2012, все заявления производителя о снижении риска развития заболеваний на фоне использования БАД проходят специальный контроль до поступления БАД в продажу

[14–16]. Для улучшения методологии изучения доказательной базы нутриентов при заболеваниях ECRIN-IA (European Clinical Research Infrastructure Network Integrating Activity) предлагает использовать те же способы, что применяются при оценке эффективности лекарственных препаратов, т. е. рандомизированные контролируемые исследования [1, 15].

В США надзор за применением БАД обеспечивает Office of Dietary Supplements, а для удобства мониторингирования используется База данных наименований пищевых добавок (Dietary Supplement Label Database, DSLD), включающая практически все пищевые добавки, продаваемые в стране. В настоящее время DSLD содержит примерно 72 тыс. БАД, ежемесячно в нее включается около 1000 новых наименований. Существует также База данных ингредиентов пищевых добавок (Dietary Supplement Ingredient Database), которая позволяет отслеживать и анализировать их состав и контролировать качество на основе химического анализа [11].

В Российской Федерации производство, регистрация и оборот БАД находятся в ведении Роспотребнадзора, а основными нормативными документами являются Федеральный закон от 02.01.2000 №29 «О качестве и безопасности пищевых продуктов», МУК 2.3.2.721–98 «Определение безопасности и эффективности БАД», СанПиН 2.3.2.1290–03 «Гигиенические требования к организации производства и оборота БАД», ГОСТ Р 56202–2014 «БАД. Требования к производству в соответствии с принципами надлежащей производственной практики». Таким образом, в России любой БАД перед вводом в торговый оборот должен пройти определенные этапы стандартизации, оценку эффективности и безопасности.

В ревматологии накоплен многолетний опыт использования БАД, в состав которых входят хондроитин или глюкозамин и их комбинация, для лечения ОА — наиболее распространенной формы поражения суставов (мелких, средних, крупных). В 2014 г. Европейское общество по клиническим и экономическим аспектам остеопороза и остеоартрита (European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis, ESCEO) впервые предложило, а в 2019 г. доработало единый пошаговый алгоритм лечения ОА коленных суставов, который успешно внедрен во многих странах мира и в России [17–19]. Однако следует отметить, что в опубликованных в феврале этого года рекомендациях Американской коллегии ревматологов (American College of Rheumatology, ACR) по ведению больных ОА суставов рук, коленных и тазобедренных суставов использование глюкозамина, а также метотрексата и гидроксихлорохина не рекомендуется. Хондроитина сульфат условно показан только при ОА кистей [20].

Эффективность и безопасность нативного (ненатурированного) коллагена II типа

Примером надлежащей медицинской практики является изучение эффективности и безопасности БАД нативного (ненатурированного) коллагена II типа, который вырабатывается из хряща грудины цыплят (UC-II®) и входит в состав препарата Сустафлекс. Его отличает высокое европейское качество (полный цикл производства осуществляется во Франции). Терапевтические свойства ненатурированного коллагена II типа под-

тверждены клиническими исследованиями. Так, исследование острой и субхронической токсичности проведено на крысах. Для оценки острой токсичности крысы линии Sprague Dawley получали исследуемый продукт в дозе 5000 мг/кг массы тела и наблюдались в течение 14 дней. Гибели животных, клинических признаков токсичности и патологических изменений со стороны внутренних органов не выявлено. При исследовании субхронической токсичности у животных использовали дозы 30; 300 или 1000 мг/кг массы тела в течение 90 дней. Все крысы выжили; существенных изменений внутренних органов и массы тела при гистопатологическом исследовании не выявлено [21, 22].

Интерес к коллагену II типа при ОА очевиден. Это основной структурный компонент межклеточного матрикса хряща, который является внеклеточной сигнальной молекулой, регулирует пролиферацию, метаболизм, дифференцировку хондроцитов [23]. Мутации в гене коллагена II типа приводят к широкому спектру проявлений: от ахондроплазий, вызывающих антенатальную гибель плода, до преждевременного развития ОА [24]. Установлено, что деградация и уменьшение количества коллагена II типа наблюдаются в хряще при ОА [25].

Предполагаемый механизм действия неденатурированного коллагена II типа сложен и связан с феноменом оральной толерантности [26], которая представляет собой отсутствие системного и местного иммунного ответа на перорально введенные «безопасные» антигены (пищевые антигены) и является одной из форм периферической иммунологической толерантности. Периферическая толерантность развивается в лимфатических узлах или других органах и тканях путем инактивации (анергии) или деплеции зрелых лимфоцитов, которые «покинули» центральные органы иммунной системы [27].

Первыми оральную толерантность описали в 1911 г. Wells и Osborne, продемонстрировавшие, что у морских свинок, которые получали большое количество кукурузы, не развивается анафилактическая реакция к зеину, основному белку кукурузы, в отличие от морских свинок с другим рационом. В последующем было выполнено немало исследований, которые показали, что предварительное поступление антигенов в организм *per os*, приводит к подавлению развития реакций гиперчувствительности к этим же антигенам, но введенным парентерально [28]. Хотя подавляющее большинство макромолекул, потребляемых в пищу, разлагаются в желудочно-кишечном тракте, часть антигенов остаются интактными и поглощаются в количестве, достаточном для того, чтобы вызвать значительные изменения в иммунной системе, — угнетение как клеточного, так и гуморального иммунитета [29].

Точные механизмы развития оральной толерантности до конца неизвестны. Главная роль здесь принадлежит интестинальной иммунной системе, которая подразделяется на индуктивную и эффекторную зоны. Индуктивная зона включает пейеровы бляшки и изолированные лимфоидные фолликулы (GALT-лимфоидная ткань, ассоциированная с кишечником), собственную пластинку слизистой оболочки (*lamina propria*) и мезентериальные лимфатические узлы. Эффекторная зона состоит из эпителия кишечника, а также *lamina propria*, в которой расположены активированные Т-клетки и плазматические клетки,

секретирующие антитела. В индуктивную зону поступают антигены из просвета кишечника через специализированные М-клетки GALT-системы или другими путями — посредством диффузии или транцитоза. В дальнейшем антигены поглощаются дендритными клетками. Ключевую роль в развитии оральной толерантности играют CD103+ дендритные клетки *lamina propria*, которые фагоцитируют антигены, а затем мигрируют в мезентериальные лимфатические узлы. Там CD103+ дендритные клетки продуцируют ретиноевую кислоту, которая вызывает экспрессию кишечных хоминговых рецепторов $\alpha 4\beta 7$ -интегринов и С-С-хемокинового рецептора типа 9 (CCR9) на антиген-специфических Т-клетках и способствует зависимости от трансформирующего фактора роста β дифференцировке наивных CD4+Т-клеток в Foxp3+ индуцированные регуляторные Т-клетки (Т-рег). Т-рег мигрируют в *lamina propria*, где подавляют развитие иммунного ответа, путем ингибирования пролиферации Т-клеток и образования провоспалительных цитокинов. Т-рег могут оказывать и системный эффект, когда покидают *lamina propria* и поступают в кровоток [30–36].

Проведен ряд исследований на животных моделях, добровольцах и пациентах с ОА коленных суставов I–II стадии по Kellgren–Lawrence, целью которых было изучение эффективности и безопасности неденатурированного коллагена II типа (UC-II®) с учетом предполагаемого механизма действия.

На модели ОА у крыс было продемонстрировано, что применение неденатурированного коллагена после воздействия повреждающего фактора приводит к сохранению целостности губчатого вещества кости, повышает выносливость к весовой нагрузке у крыс, уменьшает формирование остеофитов и разрушение хряща [36]. В другой работе, также проведенной на крысах, было показано, что прием неденатурированного коллагена II типа в течение 13 дней способствует значимому снижению уровня маркера хрящевой деструкции СТХ-II в плазме и моче, а также повышению порога болевой чувствительности [37].

В двойном слепом рандомизированном плацебоконтролируемом исследовании с участием 55 здоровых добровольцев, которые не страдали ОА, но имели дискомфорт в коленных суставах при значительной физической нагрузке, оценивались безопасность и эффективность неденатурированного коллагена II типа (UC-II®). Случайным образом все добровольцы были разделены на две группы: 1-я группа (n=27) в течение 4 мес получала (UC-II®) в дозе 40 мг, 2-я группа (n=28) — плацебо. Эффективность терапии оценивали по объему движений в коленных суставах, а также по времени возникновения дискомфорта в них при нагрузке. В 1-й группе отмечено статистически значимое улучшение разгибания в коленных суставах на фоне нагрузки по сравнению с группой плацебо (p=0.011). Кроме того, выявлено значимое улучшение разгибания в коленных суставах по сравнению с первоначальными показателями (p=0,002). Промежуток между началом физической нагрузки и возникновением дискомфорта в коленных суставах также увеличился (p=0,019). Статистически значимых различий с группой плацебо не обнаружено. За время приема препарата НР не зарегистрировано [38].

D.C. Crowley и соавт. [39] сравнивали эффективность комбинации хондроитин + глюкозамин и неденатурирован-

ного коллагена II типа у больных ОА. 52 пациента были рандомизированы в две группы: в 1-й группе назначали неденатурированный коллаген II типа в дозе 40 мг/сут, во 2-й — 1200 мг/сут хондроитина сульфата в комбинации с 1500 мг/сут глюкозамина хлорида в течение 3 мес. При использовании неденатурированного коллагена II типа зарегистрировано более выраженное снижение индекса WOMAC, чем при приеме комбинации хондроитина и глюкозамина (33 и 14% соответственно). Статистически значимое улучшение по индексу WOMAC было продемонстрировано как через 1 мес, так и через 2 и 3 мес лечения ($p < 0,005$), в то время как в группе хондроитин + глюкозамин значимое улучшение было отмечено только через 1 ($p < 0,005$) и 2 ($p < 0,05$) мес. В группе, получавшей неденатурированный коллаген II типа, наблюдалось также более существенное повышение толерантности к физическим нагрузкам, чем в группе хондроитин + глюкозамин. Значимых различий в частоте НР между группами не выявлено.

В мультицентровом двойном слепом рандомизированном исследовании сравнивалась эффективность неденатурированного коллагена II типа (UC-II®) в дозе 40 мг, плацебо и комбинации глюкозамина хлорида (1500 мг/сут) и хондроитина сульфата (1200 мг/сут). В исследование был включен 191 пациент с ОА коленных суставов, длительность лечения составила 6 мес. Основным показателем эффективности считали изменение индекса WOMAC, дополнительными — изменение функционального индекса Лекена, боли по визуальной аналоговой шкале, показателей WOMAC. На фоне приема UC-II® было выявлено статистически значимое снижение общего индекса WOMAC по сравнению с плацебо ($p = 0,002$) и комбинацией хондроитина сульфата и глюкозамина ($p = 0,04$). Прием неденатурированного коллагена также ассоциировался со значимыми изменениями всех трех показателей индекса WOMAC: боли ($p = 0,0003$ по сравнению с плацебо; $p = 0,016$ по сравнению с комбинацией хондроитина и глюкозамина); скованности ($p = 0,004$ против плацебо; $p = 0,044$ по сравнению с хондроитином и глюкозамином); оценки двигательных функций ($p = 0,007$ против плацебо). Профиль безопасности во всех группах был сопоставим [40].

На основании проведенных исследований, подтвердивших безопасность неденатурированного коллагена II типа, Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration, FDA) зарегистрировало неденатурированный коллаген II типа (UC-II®) как пищевую добавку для применения с целью профилактики и комплексной терапии ОА коленных суставов.

В Российской Федерации зарегистрирована биологически активная добавка Сустафлекс. Она является оригинальным продуктом, в ее состав входит неденатурированный коллаген II типа (UC-II®) в дозе 40 мг, витамин С (аскорбиновая кислота 80 мг), витамин D₃ (холекальциферол 5 мкг), медь (меди бисглицинат 1 мг), марганец (марганца цитрат 2 мг). Сустафлекс выпускается в капсулах, его принимают 1 раз в сутки. В настоящее время это единственный препарат, содержащий уникальную комбинацию неденатурированного коллагена II типа (UC-II®), витамина С, витамина D₃ и минералов, участвующих в синтезе эндогенного коллагена II типа. Прием 1 раз в сутки обеспечивает высокую комплаентность, а небольшая капсула удобна при употреблении. Препарат отличается высокое качество. Терапевтические свойства неденатурированного коллагена II типа в дозе 40 мг подтверждены клиническими исследованиями.

БАД Сустафлекс обладает «хондропротективными» свойствами, отвечает требованиям надлежащей медицинской практики и демонстрирует абсолютно новый подход к профилактике ОА коленных суставов.

Заключение

Таким образом, качественные БАД являются перспективными средствами лечения хронических заболеваний, могут применяться как безопасная альтернативная, а также комплексная терапия, в частности при ОА. Однако остаются нерешенными вопросы единых международных соглашений, определения и классификации БАД. Нет и единого мнения о методологии проведения клинических исследований, которые позволили бы уточнить и конкретизировать рекомендации, показания и противопоказания для использования БАД в ревматологии.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Петренко АС, Пономарева МН, Суханов БП и др. Законодательное регулирование обращения биологически активных добавок к пище в Европейском союзе и отдельных странах Европы. Часть 1. Вопросы питания. 2014;(3):32-8. [Petrenko AS, Ponomareva MN, Sukhanov BP, et al. Legal regulation of the circulation of biologically active food additives in the European Union and certain European countries. Part 1. *Voprosy pitaniya*. 2014;(3):32-8. (In Russ.)].
- Manson J, Bassuk S. Vitamin and mineral supplements what clinicians need to know. *JAMA*. 2018 Mar 6;319(9):859-60. doi: 10.1001/jama.2017.21012
- ЗАО «Группа ДСМ». Фармацевтический рынок России. Итоги 2018 года: аналитический отчет. 2018. [JSC «DSM Group». Russian pharmaceutical market. Results of 2018: analytical report. 2018.] Available from: <https://www.dsm.ru/marketing/free-information/analytic-reports/>
- Позняковский ВМ, Суханов БП. Биологически активные добавки в современной нутрициологии. Техника и технология пищевых производств. 2009;(2):44-9. [Poznyakovskii VM, Sukhanov BP. Biologically active additives in the modern nutrition. *Tekhnika i tekhnologiya pishchevykh proizvodstv*. 2009;(2):44-9. (In Russ.)].
- Тутельян ВА, Аксюк ИН, Батуринов АК. Пищевые продукты и пищевые добавки. Определение безопасности и эффективности биологически активных добавок к пище. Методические указания. 1999. [Tut'yan VA, Aksyuk IN, Baturin AK. *Pishchevye produkty i pishchevye dobavki. Opredelenie bezopasnosti i effektivnosti biologicheskii aktivnykh dobavok k pishche. Metodicheskie ukazaniya* [Food and nutritional supplements. Determining the safety and effectiveness of dietary supplements. Methodical instructions]. 1999.]
- European Parliament and the Council of the European Union. Directive 2002/46/EC of the European Parliament and of the Council of 10 June 2002 on the approximation of the laws of the Member States relating to food supplements. *Official Journal of the*

- European Union. 2002;(183):51-7.
7. Вышковский ГЛ. Энциклопедия лекарств 2020 регистра лекарственных средств России. Москва: ВЕДАНТА; 2019. [Vyshkovskii GL. *Entsiklopediya lekarstv 2020 registra lekarstvennykh sredstv Rossii* [Encyclopedia of medicines 2020 of the Russian register of medicines]. Moscow: VEDANTA; 2019.]
 8. СанПиН 2.3.2.1078–01 «Гигиенические требования безопасности и пищевой ценности пищевых продуктов». 2001. [Sanitary rules and regulations 2.3.2.1078–01 «Hygienic requirements for food safety and nutritional value». 2001.]
 9. Гаммель ИВ, Суворова ОВ, Запорожская ЛИ. Современные аспекты классификации и регулирования оборота биологически активных добавок к пище. Медицинский альманах. 2017;46(1):94-8. [Gammel' IV, Suvorova OV, Zaporozhskaya LI. Modern aspects of classification and regulation of turnover of biologically active food additives. *Meditinskii al'manakh*. 2017; 46(1):94-8. (In Russ.).]
 10. Lynch SV, Siew C, Shanahan F, et al. Translating the gut microbiome: ready for the clinic? *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2019 Nov;16(11):656-661. doi: 10.1038/s41575-019-0204-0. Epub 2019 Sep 27.
 11. Dwyer JT, Coates PM, Smith MJ. Dietary Supplements: Regulatory Challenges and Research Resources. *Nutrients*. 2018 Jan 4; 10(1). pii: E41. doi: 10.3390/nu10010041
 12. Codex Alimentarius Commission. Codex Alimentarius Commission Guidelines for Use of Nutrition and Health Claims CAC/GL 23. 1997.
 13. The European Parliament and the Council of the European Union. Regulation (EC) № 1924/2006 of the European Parliament and of the Council of 20 December 2006 on nutrition and health claims made on foods. *Official Journal of the European Union*. 2007;(12):3-18.
 14. The European Parliament and the Council of the European Union. Commission Regulation (EU) № 1048/2012 of 8 November 2012 on the authorisation of a health claim made on foods and referring to the reduction of disease risk. *Official Journal of the European Union*. 2012;(310):38-40.
 15. Петренко АС, Пономарева МН, Суханов БП и др. Законодательное регулирование обращения биологически активных добавок к пище в Европейском союзе и отдельных странах Европы. Часть 2. Вопросы питания. 2014;83(4):52-7. [Petrenko AS, Ponomareva MN, Sukhanov BP, et al. Legal regulation of the circulation of biologically active food additives in the European Union and certain European countries. Part 2. *Voprosy pitaniya*. 2014;83(4): 52-7. (In Russ.).]
 16. Tucker J, Fischer T, Upjohn L, et al. Unapproved Pharmaceutical Ingredients Included in Dietary Supplements Associated With US Food and Drug Administration Warnings. *JAMA Netw Open*. 2018 Oct 5; 1(6):e183337. doi: 10.1001/jamanet-workopen.2018.3337
 17. Bruyere O, Cooper C, Pelletier J, et al. An algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis in Europe and internationally: A report from a task force of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO). *Semin Arthritis Rheum*. 2014 Dec;44(3):253-63. doi: 10.1016/j.semarthrit.2014.05.014. Epub 2014 May 14.
 18. Денисов ЛН, Цветкова ЕС, Голубев ГШ и др. Алгоритм лечения остеоартрита коленного сустава европейского общества по клиническим и экономическим аспектам остеопороза и остеоартрита (ESCEO). Применим в Российской клинической практике: совместное заключение ведущих российских специалистов и экспертов (ESCEO) по остеоартриту. Научно-практическая ревматология. 2016;54(6): 641-53. [Denisov LN, Tsvetkova ES, Golubev GSh, et al. Algorithm The European society for clinical and economic aspects of osteoporosis and osteoarthritis (ESCEO) algorithm for the management of knee osteoarthritis is applicable to russian clinical practice: a consensus statement of leading russian and ESCEO osteoarthritis experts. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(6):641-53. (In Russ.).] doi: 10.14412/1995-4484-2016-641-653
 19. Bruyere O, Honvo G, Veronese N, et al. An updated algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO). *Semin Arthritis Rheum*. 2019 Dec; 49(3):337-50. doi: 10.1016/j.semarthrit.2019.04.008. Epub 2019 Apr 30.
 20. Kolasinski SL, Neogi T, Hochberg MC, et al. 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the Management of Osteoarthritis of the Hand, Hip, and Knee. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2020 Feb; 72(2):149-62. doi: 10.1002/acr.24131. Epub 2020 Jan 6.
 21. Committee on toxicity of chemicals in food, consumer products and the environment. COT statement 2009/01. <http://cot.food.gov.uk/pdfs/cotstatementgluco200901.pdf>
 22. Schauss AG, Merkel DJ, Glaza SM, Sorenson SR. Acute and subchronic oral toxicity studies in rats of a hydrolyzed chicken sternal cartilage preparation. *Food Chem Toxicol*. 2007 Feb;45(2):315-21. Epub 2006 Aug 30. doi: 10.1016/j.fct.2006.08.011
 23. Xin W, Heilig J, Paulsson M, Zaucke F. Collagen II regulates chondrocyte integrin expression profile and differentiation. *Connect Tissue Res*. 2015;56(4):307-14. doi: 10.3109/03008207.2015.1026965. Epub 2015 Apr 29.
 24. Kannu P, Bateman J, Savarirayan R. Clinical phenotypes associated with type II collagen mutations. *J Paediatr Child Health*. 2012 Feb;48(2):E38-43. doi: 10.1111/j.1440-1754.2010.01979.x
 25. Eyre D. Collagen of articular cartilage. *Arthritis Res*. 2002;4(1):30-5. Epub 2001 Oct 5. doi:10.1186/ar380
 26. Prabhoo R, Billa G. Undenatured collagen type II for the treatment of osteoarthritis: a review. *Int J Res Orthop*. 2018 Sep;4(5): 684-9.
 27. Wambre E, Jeong D. Oral Tolerance Development and Maintenance. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2018 Feb;38(1):27-37. doi: 10.1016/j.iac.2017.09.003. Epub 2017 Oct 26.
 28. Pabst O, Mowat AM. Oral tolerance to food protein. *Mucosal Immunol*. 2012 May; 5(3):232-9. doi: 10.1038/mi.2012.4. Epub 2012 Feb 8.
 29. Rezende RM, Weiner HL. History and mechanisms of oral tolerance. *Semin Immunol*. 2017 Apr;30:3-11. doi: 10.1016/j.smim.2017.07.004. Epub 2017 Jul 31.
 30. Jaensson E, Uronen-Hansson H, Pabst O, et al. Small intestinal CD103+ dendritic cells display unique functional properties that are conserved between mice and humans. *J Exp Med*. 2008 Sep 1;205(9): 2139-49. doi: 10.1084/jem.20080414. Epub 2008 Aug 18.
 31. Sun CM, Hall JA, Blank RB, et al. Small intestine lamina propria dendritic cells promote de novo generation of Foxp3 T reg cells via retinoic acid. *J Exp Med*. 2007 Aug 6; 204(8):1775-85. Epub 2007 Jul 9.
 32. Iwata M, Hirakiyama A, Eshima Y, et al. Retinoic acid imprints gut-homing specificity on T-cells. *Immunity*. 2004 Oct;21(4):527-38. doi: 10.1016/j.immuni.2004.08.011
 33. Weiner HL, da Cunha AP, Quintana F, Wu H. Oral tolerance. *Immunol Rev*. 2011 May;241(1):241-59. doi: 10.1111/j.1600-065X.2011.01017.x
 34. Kim KS, Hong SW, Han D, et al. Dietary antigens limit mucosal immunity by inducing regulatory T cells in the small intestine. *Science*. 2016 Feb 19;351(6275):858-63. doi: 10.1126/science.aac5560. Epub 2016 Jan 28.
 35. Kim KS, Surh CD. Induction of immune tolerance to dietary antigens. *Adv Exp Med Biol*. 2015;850:93-118. doi: 10.1007/978-3-319-15774-0_8
 36. Bagi CM, Berryman ER, Teo S, Lane NE. Oral administration of undenatured native

chicken type II collagen (UC-II) diminished deterioration of articular cartilage in a rat model of osteoarthritis (OA). *Osteoarthritis Cartilage*. 2017 Dec;25(12):2080-90. doi: 10.1016/j.joca.2017.08.013.

Epub 2017 Sep 6.

37. Di Cesare Mannelli L, Micheli L, Zanardelli M, Ghelardini C. Low dose native type II collagen prevents pain in a rat osteoarthritis model. *BMC Musculoskelet Disord*. 2013

Aug 1;14:228. doi: 10.1186/1471-2474-14-228

38. Lugo JP, Saiyed ZM, Lau FC, et al. Undenatured type II collagen (UC-II®) for joint support: a randomized, double-blind, placebo-controlled study in healthy volunteers. *J Int Soc Sports Nutr*. 2013 Oct 24;10(1):48. doi: 10.1186/1550-2783-10-48

39. Crowley DC, Lau FC, Sharma P, et al. Safety and efficacy of undenatured type II collagen in the treatment of osteoarthritis of

the knee: a clinical trial. *Int J Med Sci*. 2009 Oct 9;6(6):312-21. doi:10.7150/ijms.6.312

40. Lugo JP, Saiyed ZM, Lane NE. Efficacy and tolerability of an undenatured type II collagen supplement in modulating knee osteoarthritis symptoms: a multicenter randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Nutr J*. 2016 Jan 29;15:14. doi: 10.1186/s12937-016-0130-8

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

19.03.2020/21.04.2020/29.04.2020

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья спонсируется компанией «ФП «Оболenskoe» (OBL Pharm). Спонсор участвовал в разработке проекта исследования и поддержке исследовательской программы, а также принятии решения о представлении статьи для публикации. Конфликт интересов не повлиял на результаты исследования. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The paper has been sponsored by the pharmaceutical enterprise «Obolenskoe» (OBL Pharm). The sponsor has participated in the development of the investigation project and supported the investigation program, as well as in the decision to submit the article for publication. The conflict of interest has not affected the results of the investigation. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Дыдыкина И.С. <https://orcid.org/0000-0002-2985-8831>

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

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

Коваленко П.С. <https://orcid.org/0000-0002-6076-4374>

Коваленко А.А. <https://orcid.org/0000-0002-3333-0220>