

СОВРЕМЕННАЯ РЕВМАТОЛОГИЯ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ Издаётся с 2007 г.

Журнал включен
в реферативную
базу **SCOPUS**

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. Сычев, д.м.н., профессор, член-корр. РАН, ректор ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (РМАНПО Минздрава России), Москва

Ответственный секретарь

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

Редактор выпуска

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

Научный редактор

Т.В. Дубинина, к.м.н., заведующая лабораторией медико-социальных проблем ревматологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

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

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

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

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

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

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

2020;14(3)

Т.В. Коротаева, 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. Торопова, 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. Тропна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой ревматологии Государственного университета медицины и фармакологии им. Н. Тестемичану, председатель Ассоциации ревматологов Республики Молдова, Кишинев, Молдова

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

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

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

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

Предпечатная подготовка
ООО «ИМА-ПРЕСС»

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

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

*При перепечатке материалов ссылка
на журнал обязательна.*

Мнение редакции может не совпадать с точкой зрения авторов публикуемых материалов. Ответственность за 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(3):1–155
Подписано в печать 18.09.2020

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*

The journal
is included
in the **SCOPUS**
abstract
database

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, Rector, Russian Medical Academy of Continuing Professional 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

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

Scientific Editor

T.V. Dubinina, Cand. Med. Sci., Head, Laboratory for Sociomedical Problems of Rheumatology, V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow

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

2020;14(3)

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

РЕКОМЕНДАЦИИ СОВЕТА ЭКСПЕРТОВ

Абдулганиева Д.И., Бакулев А.Л., Белоусова Е.А., Веселов А.В., Коротаева Т.В., Лиля А.М.,
Логинова Е.Ю., Соколовский Е.В., Хобейш М.М., Шапина М.В., Шукина О.Б.

Раннее назначение генно-инженерных биологических препаратов при иммуновоспалительных заболеваниях:

возможности и перспективы. Позиция экспертов 7

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Логинова Е.Ю., Коротаева Т.В., Корсакова Ю.Л., Губарь Е.Е., Трёмаскина П.О., Василенко Е.А.,
Кушнир И.Н., Патрикеева И.М., Кудишина С.С., Шестерня П.А., Петров А.В., Кузнецова Н.А., Насонов Е.Л.

Клинический статус и трудоспособность пациентов, включенных в Общероссийский регистр пациентов с псориатическим артритом 19

Файрушина И.Ф., Кириллова Э.Р., Абдулганиева Д.И., Сухорукова Е.В., Мухаметишина Э.И.

Псориатический артрит: клинко-ультразвуковые параллели 27

Губарь Е.Е., Логинова Е.Ю., Корсакова Ю.Л., Глухова С.И., Коротаева Т.В.

Возможности скрининга высокого риска поражения осевого скелета при псориатическом артрите 34

Якубова У.А., Бугрова О.В., Нагорнова К.А.

Ассоциация полиморфизмов генов *ERAP1* и *IL23R* с анкилозирующим спондилитом 39

Румянцев Д.Г., Агафонова Е.М., Красненко С.О., Старкова А.С., Урумова М.М., Эрдес Ш.

Клинические особенности анкилозирующего спондилита у пациентов с вторичным АА-амилоидозом 45

Коротаева Т.В.

Результаты прямого сравнения клинической эффективности иксекизумаба и адалимумаба: данные исследования SPIRIT H2H 50

Ялтонский В.М., Абросимов И.Н., Андрушкевич Т.Д., Шашурина Е.М., Соловьев С.К., Асеева Е.А.

Параметры внутренней картины болезни и качества жизни у пациентов с системной красной волчанкой 57

Бердюгин К.А., Кадынцев И.В., Бердюгина О.В., Таскина Е.А., Кашеварова Н.Г.

Оценка эффективности и безопасности комбинированной терапии симптоматическим препаратом замедленного действия
и гиалуроновой кислотой в сравнении с монотерапией гиалуроновой кислотой у пациентов с остеоартритом коленного сустава 63

Лилля А.М., Алексеева Л.И., Тельшев К.А., Баранов А.А., Трофимов Е.А.

Эффективность лечения остеоартрита коленного и тазобедренного суставов комбинированным препаратом хондроитина сульфата
и глюкозамина гидрохлорида: промежуточные результаты российского наблюдательного исследования 71

Васильева Л.В., Евстратова Е.Ф., Суслова Е.Ю.

Применение инъекционной формы хондроитина сульфата в комбинации с дозированной физической нагрузкой для лечения
пациентов с остеоартритом суставов кистей 79

Григорьева И.И., Раскина Т.А., Летаева М.В., Иванов В.И., Масенко В.Л.

Состояние минеральной плотности кости у пациентов с ишемической болезнью сердца и саркопенией 84

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

Трёмаскина П.О., Логинова Е.Ю., Коротаева Т.В., Сухинина А.В.

Первые результаты 6-летнего динамического наблюдения пациента с ранним псориатическим артритом,
леченного в рамках стратегии «Лечение до достижения цели» 91

Грабовецкая Ю.Ю.

Опыт раннего назначения цертолизумаба пзгола пациентам трудоспособного возраста с аксиальным спондилоартритом
в рамках модели клинко-статистических групп 97

Федоров Е.С., Салугина С.О., Захарова Е.Ю., Каменец Е.А., Герасименко А.Н.

Низкопенетрантная мутация R92Q (p.Arg121Gln) гена *TNFRSF1A*: значение и варианты фенотипов. Успешный опыт применения
ингибитора интерлейкина 1 канакиумаба у пациентки — носительницы мутации R92Q с тяжелым фенотипом TRAPS 102

Соколов А.А., Мануилов А.С., Бардаков С.Н., Тишко В.В., Бельских А.Н., Стрельникова О.Ю., Булгакова Т.В.

Программная иммуносорбция с регенерацией сорбционных колонок при лечении волчаночного нефрита 111

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Елисеев М.С.

Комментарии к обновленным рекомендациям Американской коллегии ревматологов по лечению подагры.
Уратснижающие препараты (часть 1) 117

ОБЗОРЫ

Годзенко А.А., Разумова И.Ю., Гусева И.А.

HLA-B27-ассоциированный увеит: самостоятельная болезнь или вариант спондилоартрита? 125

Кричевская О.А., Дубинина Т.В., Каратеев А.Е.

Проблемы назначения нестероидных противовоспалительных препаратов женщинам репродуктивного возраста
с анкилозирующим спондилитом 132

Алексеева Л.И., Тельшев К.А.

Ранний остеоартрит: разработка критериев диагностики 140

Гриднева Г.И., Аронова Е.С., Сыгырта В.С., Кудрявцева А.В., Нурбаева К.С.

Что мы знаем о возможности предсказания потенциальной эффективности и безопасности метотрексата путем определения
концентрации его метаболитов при ревматоидном артрите? 146

Новикова А.М., Елисеев М.С.

Место фебуксостата в терапии подагры 150

EXPERT COUNCIL RECOMMENDATIONS

Abdulganieva D.I., Bakulev A.L., Belousova E.A., Veselov A.V., Korotaeva T.V., Lila A.M., Loginova E.Yu., Sokolovskiy E.V., Khobeish M.M., Shapina M.V., Shchukina O.B.

Early prescription of biological agents for immune-mediated inflammatory diseases: opportunities and prospects. An expert's opinion	7
---	---

ORIGINAL INVESTIGATIONS

Loginova E.Yu., Korotaeva T.V., Korsakova Yu.L., Gubar E.E., Tremaskina P.O., Vasilenko E.A., Kushnir I.N., Patkikeeva I.M., Kudishina S.S., Shesternya P.A., Petrov A.V., Kuznetsova N.A., Nasonov E.L.

The clinical status and working capacity in patients included in the All-Russian Psoriatic Arthritis Registry	19
---	----

Fairushina I.F., Kirillova E.R., Abdulganieva D.I., Sukhorukova E.V., Mukhametshina E.I.

Psoriatic arthritis: clinical and ultrasound parallels	27
--	----

Gubar E.E., Loginova E.Yu., Korsakova Yu.L., Glukhova S.I., Korotaeva T.V.

Possibilities of screening for a high-risk axial skeletal lesion in psoriatic arthritis	34
---	----

Yakubova U.A., Bugrova O.V., Nagornova K.A.

Association of <i>ERAP1</i> and <i>IL23R</i> gene polymorphisms with ankylosing spondylitis	39
---	----

Rumyantseva D.G., Agafonova E.M., Krasnenko S.O., Starkova A.S., Urumova M.M., Erdes Sh.

Clinical features of ankylosing spondylitis in patients with secondary AA amyloidosis	45
---	----

Korotaeva T.V.

Results of direct comparison of the clinical efficacy of ixekizumab and adalimumab: data from the SPIRIT H2H study	50
--	----

Yaltonsky V.M., Abrosimov I.N., Andrushkevich T.D., Shashurina E.M., Solovyev S.K., Aseeva E.A.

Parameters of the internal picture of the disease and quality of life in patients with systemic lupus erythematosus	57
---	----

Berdyugin K.A., Kadyntsev I.V., Berdyugina O.V., Taskina E.A., Kashevarova N.G.

Evaluation of the efficiency and safety of combined therapy with a symptomatic sustained-release drug and hyaluronic acid versus monotherapy with hyaluronic acid in patients with knee osteoarthritis	63
--	----

Lila A.M., Alekseeva L.I., Telyshev K.A., Baranov A.A., Trofimov E.A.

The efficiency of treatment with a combined chondroitin sulfate and glucosamine hydrochloride drug for knee and hip osteoarthritis: intermediate results of a Russian observational study	71
---	----

Vasilyeva L.V., Evstratova E.F., Suslova E.Yu.

The use of injectable chondroitin sulfate in combination with dosed physical exercise for the treatment of patients with hand osteoarthritis	79
--	----

Grigorieva I.I., Raskina T.A., Letaeva M.V., Ivanov V.I., Masenko V.L.

Bone mineral density in patients with coronary artery disease and sarcopenia	84
--	----

CLINICAL OBSERVATIONS

Tremaskina P.O., Loginova E.Yu., Korotaeva T.V., Sukhinina A.V.

The first results of a 6-year follow-up study of a patient with early psoriatic arthritis treated with a treat-to-target strategy	91
---	----

Grabovetskaya Yu.Yu.

Experience with early use of certolizumab pegol in able-bodied patients with axial spondyloarthritis in the framework of a model for clinical statistical groups	97
--	----

Fedorov E.S., Salugina S.O., Zakharova E.Yu., Kamenets E.A., Gerasimenko A.N.

Low-penetrance R92Q (p.Arg121Gln) mutation in the <i>TNFRSF1A</i> gene: the significance and variants of phenotypes. Successful experience with the interleukin-1 inhibitor canakinumab in a female patient, who is a carrier of R92Q mutation with a severe TRAPS phenotype	102
--	-----

Sokolov A.A., Manuilov A.S., Bardakov S.N., Tishko V.V., Belskikh A.N., Strelnikova O.Yu., Bulgakova T.V.

Programmed immunoadsorption with regeneration of adsorption columns in the treatment of lupus nephritis	111
---	-----

CLINICAL GUIDELINES

Eliseev M.S.

Commentaries on the updated American College of Rheumatology guidelines for the management of gout. Urate-lowering drugs (Part 1)	117
---	-----

REVIEWS

Godzenko A.A., Razumova I.Yu., Guseva I.A.

HLA-B27-associated uveitis: an independent disease or a variant of spondyloarthritis?	125
---	-----

Krichevskaya O.A., Dubinina T.V., Karateev A.E.

Problems of prescribing nonsteroidal anti-inflammatory drugs for reproductive-aged women with ankylosing spondylitis	132
--	-----

Alekseeva L.I., Telyshev K.A.

Early osteoarthritis: development of diagnostic criteria	140
--	-----

Gridneva G.I., Aronova E.S., Sygyrta V.S., Kudryavtseva A.V., Nurbaeva K.S.

What do we know about the possibility of predicting the potential efficacy and safety of methotrexate, by measuring the concentration of its metabolites in rheumatoid arthritis?	146
---	-----

Novikova A.M., Eliseev M.S.

The place of febuxostat in the treatment of gout	150
--	-----

Раннее назначение генно-инженерных биологических препаратов при иммуновоспалительных заболеваниях: возможности и перспективы. Позиция экспертов

Абдулганиева Д.И.¹, Бакулев А.Л.², Белоусова Е.А.³, Веселов А.В.⁴, Коротаева Т.В.⁵, Лила А.М.^{5,6}, Логинова Е.Ю.⁵, Соколовский Е.В.⁷, Хобейш М.М.⁷, Шапина М.В.⁴, Щукина О.Б.⁸

¹ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань;

²ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России, Саратов; ³ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва; ⁴ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии им. А.Н. Рыжих» Минздрава России, Москва; ⁵ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва; ⁶кафедра ревматологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва;

⁷кафедра дерматовенерологии с клиникой ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург;

⁸Городской центр диагностики и лечения воспалительных заболеваний кишечника, Санкт-Петербургское ГУЗ «Городская клиническая больница № 31», Санкт-Петербург

¹Россия, 420012, Казань, ул. Бутлерова, 49; ²Россия, 410012, Саратов, ул. Большая Казачья, 112;

³Россия, 129110, Москва, ул. Щепкина, 61/2; ⁴Россия, 123423, Москва, ул. Саляма Адия, 2;

⁵Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; ⁶Россия, 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1;

⁷Россия, 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8; ⁸Россия, 197110, Санкт-Петербург, проспект Динамо, 3

Псориаз (Пс), псориазический артрит (ПсА) и воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) характеризуются прогрессирующим течением и нередко приводят к инвалидизации, поэтому важными задачами являются их ранняя диагностика с оценкой клинического фенотипа и факторов неблагоприятного прогноза и своевременное начало терапии. В статье приводятся согласованная позиция экспертов по определению ранней стадии Пс, ПсА и ВЗК, цели терапии и основные факторы неблагоприятного прогноза течения этих заболеваний, представлено обоснование раннего применения генно-инженерных биологических препаратов у пациентов с иммуновоспалительной патологией.

Ключевые слова: раннее назначение генно-инженерных биологических препаратов; псориаз; псориазический артрит; болезнь Крона, язвенный колит.

Контакты: Татьяна Викторовна Коротаева; tatianakorotaeva@gmail.com; Марианна Михайловна Хобейш; mkhobeysh@yandex.ru; Елена Александровна Белоусова; eabelous@yandex.ru; Диана Ильдаровна Абдулганиева; diana_s@mail.ru

Для ссылки: Абдулганиева ДИ, Бакулев АЛ, Белоусова ЕА и др. Раннее назначение генно-инженерных биологических препаратов при иммуновоспалительных заболеваниях: возможности и перспективы. Позиция экспертов. Современная ревматология. 2020;14(3):7–18. DOI: 10.14412/1996-7012-2020-3-7-18

Early prescription of biological agents for immune-mediated inflammatory diseases: opportunities and prospects. An expert's opinion

Abdulganieva D.I.¹, Bakulev A.L.², Belousova E.A.³, Veselov A.V.⁴, Korotaeva T.V.⁵, Lila A.M.^{5,6}, Loginova E.Yu.⁵, Sokolovskiy E.V.⁷, Khobeish M.M.⁷, Shapina M.V.⁴, Shchukina O.B.⁸

¹Kazan State Medical University, Ministry of Health of Russia, Kazan; ²V.I. Razumovsky Saratov State Medical University, Ministry of Health of Russia, Saratov; ³M.F. Vladimirovsky Moscow Regional Research and Clinical Institute, Moscow; ⁴A.N. Ryzhikh National Medical Research Center of Coloproctology, Ministry of Health of Russia, Moscow; ⁵V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow; ⁶Department of Rheumatology, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Moscow;

⁷Department of Dermatovenereology with Clinic, Acad. I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University,

Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg; ⁸City Center for Diagnosis and Treatment of Inflammatory Bowel Diseases, City Clinical Hospital Thirty-One, Saint Petersburg
¹49, Butlerov St., Kazan 420012, Russia; ²112, Bolshaya Kazachiya St., Saratov 410012, Russia; ³61/2, Shchepkin St., Moscow 129110, Russia; ⁴2, Salyam Adil St., Moscow 123423, Russia; ⁵34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia; ⁶2/1, Barrikadnaya St., Build. 1, Moscow 125993, Moscow; Russia; ⁷6-8, Lev Tolstoy St., Saint Petersburg 197022, Russia; ⁸3, Dynamo Prospect, Saint Petersburg 197110, Russia

Psoriasis (Ps), psoriatic arthritis (PsA), and inflammatory bowel diseases (IBDs) are characterized by a progressive course and frequently lead to disability; therefore, their early diagnosis with the assessment of a clinical phenotype and unfavorable prognostic factors and the timely initiation of therapy are important tasks. The paper provides the experts agreed opinion on the definition of the early stage of Ps, PsA, and IBDs, the goals of therapy and main unfavorable prognostic factors for the course of these diseases and gives the rationale for the early use of biological agents in patients with immune-mediated inflammatory diseases.

Keywords: early prescription of biological agents; psoriasis; psoriatic arthritis; Crohn's disease; ulcerative colitis.

Contacts: Tatiana Viktorovna Korotaeva; tatianakorotaeva@gmail.com; Marianna Mikhailovna Khobeish; mkhobeish@yandex.ru; Elena Aleksandrovna Belousova; eabelous@yandex.ru; Diana Ildarovna Abduganieva; diana_s@mail.ru

For reference: Abduganieva DI, Bakulev AL, Belousova EA, et al. Early prescription of biological agents for immune-mediated inflammatory diseases: opportunities and prospects. An expert's opinion. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2020;14(3):7–18. DOI: 10/14412/1996-7012-2020-3-7-18

Основная цель рабочей группы

Основной целью рабочей группы было определение стратегии раннего назначения генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) при иммуновоспалительных заболеваниях (ИВЗ) — псориазе (Пс), псориатическом артрите (ПсА) и воспалительных заболеваниях кишечника (ВЗК).

Процесс формирования согласительных рекомендаций

В Экспертном совете приняли участие ведущие специалисты в области дерматовенерологии, ревматологии и гастроэнтерологии. Доказательная база и проект рекомендаций были подготовлены инициативной группой, в которую вошли: Д.И. Абдуганиева, А.Л. Бакулев, Е.А. Белоусова, А.В. Веселов, Т.В. Коротаева, А.М. Лила, Е.Ю. Логинова, Е.В. Соколовский, М.М. Хобейш, М.В. Шапина, О.Б. Шукина. Каждый пункт заключения обсуждался на Экспертном совете (20 февраля 2020 г., Москва). После заседания инициативная группа отредактировала проект заключения в соответствии с полученными замечаниями и предложениями, окончательный вариант рекомендаций был согласован со всеми членами Экспертного совета.

Ранняя диагностика и терапия ИВЗ — приоритетное направление современной медицины. Пс, ПсА, ВЗК имеют не только общие патогенетические механизмы, но и хроническое прогрессирующее течение, приводящее к поражению многих органов и тканей, а в ряде случаев и к повышенному риску хирургических вмешательств и инвалидизации пациентов [1–9].

Для Пс, ПсА и ВЗК общими являются: снижение повседневной активности, трудоспособности, качества жизни; психологические нарушения (в том числе тревога и депрессия); коморбидная патология (метаболические нарушения, сахарный диабет — СД, — заболевания сердечно-сосудистой системы, атеросклероз); снижение продолжительности жизни по сравнению с общей популяцией [10–19].

Для всех этих заболеваний характерна гетерогенность клинических симптомов. У больных Пс нередко развиваются периферический артрит, поражение осевого скелета, энтезит, теносиновит, дактилит, при этом в 20% случаев суставные проявления предшествуют поражению кожи [20].

Многообразие клинических проявлений болезни Крона (БК) определяется поражением любого отдела желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и частым развитием осложнений (свищей и стриктур), что затрудняет диагностику на ранних стадиях, до развития осложнений, и может существенно повлиять на результаты лечения, а также отдаленные исходы заболевания [21–23].

По данным исследования ESCApe, в России ВЗК не всегда распознают своевременно. Так, средний срок диагностики язвенного колита (ЯК) составляет около 1,4 года (16,8 мес), для БК он значительно больше — 3,7 года (44,5 мес). Есть пациенты, у которых диагноз устанавливается практически сразу или в короткие сроки после появления первых симптомов. Как правило, это происходит при наличии яркой, манифестной клинической картины заболевания. В то же время у ряда больных диагностика затягивается на десятилетия (до 420 мес при ЯК и 480 мес при БК). Обращает на себя внимание то, что в среднем диагноз БК устанавливался гораздо позже диагноза ЯК [22]. По данным О.Б. Шукиной [23], средняя длительность БК от появления первых симптомов до установления диагноза специалистом Городского центра диагностики и лечения ВЗК в Санкт-Петербурге составляла 106,9±9,1 мес, при этом у 59% больных она достигала 36,0 мес. К моменту установления диагноза в 40% случаев имелась осложненная форма БК. Задержка верификации диагноза ведет к прогрессированию болезни, увеличению потребности в госпитализациях и хирургических вмешательствах [24].

М. Nagoor и соавт. [25] указывают, что у пациентов с Пс запоздалое (более чем на 6 мес) обращение к ревматологу, уже после появления жалоб со стороны суставов, является фактором неблагоприятного течения ПсА: частота развития в последующем эрозивного артрита увеличивается в 4,6 раза, мутилирующего артрита — в 10,6 раза, сакроилита — в 2,3 раза и нетрудоспособности — в 2,2 раза. W. Tillett и соавт. [26] определили, что задержка с диагностикой ПсА на 12 мес и более является независимым предиктором формирования функциональной недостаточности и снижения трудоспособности через 10 лет после появления первых признаков заболевания.

ПС, ПсА и ВЗК часто имеют ряд перекрестных клинических симптомов, например поражение кожи (Пс, гангренозная пиодермия, узловатая эритема), суставов (моно- и олигоартрит, ревматоидоподобный вариант артрита, вовлечение дистальных межфаланговых суставов, дактилит), энтезисов и позвоночника (спондилит, сакроилиит, вовлечение реберно-позвоночных суставов). Между тем перечисленные заболевания имеют уникальный клинический фенотип и классификационную принадлежность. У пациентов с Пс отмечается повышенный риск развития БК (отношение рисков, ОР 2,53; 95% доверительный интервал, ДИ 1,65–3,89) и ЯК (ОР 1,71; 95% ДИ 1,55–1,89) [27]. В то же время кожные проявления Пс имеют около 4% больных с ВЗК [28]. При ВЗК в 20% случаев определяются различные поражения периферических суставов и позвоночника, которые могут быть ассоциированы с активностью заболевания [29]. В датском общенациональном исследовании у 22,5% пациентов выявлено сочетание ВЗК более чем с одним ИВЗ [30]. При ВЗК установлена более высокая вероятность развития Пс (отношение шансов, ОШ 2,2; $p < 0,00125$), ПсА (ОШ 1,5; $p < 0,00125$), анкилозирующего спондилита – (ОШ 5,6) по сравнению с общей популяцией [18].

Для Пс и ПсА характерно сочетание с такими заболеваниями, как метаболический синдром, СД 2-го типа, ишемическая болезнь сердца, гипертоническая болезнь, патология гепатобилиарной системы, в частности развитие неалкогольного повреждения гепатоцитов атерогенными липидами. ВЗК часто сопровождаются патологией гепатобилиарной системы (холелитиаз, стеатогепатит, панкреатит), остеопорозом, вторичным амилоидозом, повышенным риском кардиоваскулярных заболеваний вследствие воспалительного поражения крупных сосудов и тромбоэмболических осложнений [10–19, 27, 31, 32]. Склонность к тромбообразованию при ВЗК связана с активностью воспалительного процесса в стенке кишечника, что приводит к повышению уровня фибриногена и тромбоцитозу. При Пс, ПсА и ВЗК риск смертности повышен, в том числе и из-за перечисленных коморбидных заболеваний [12, 19, 33].

Важная проблема – диагностика Пс, ПсА и ВЗК на ранних стадиях, однако ее решение представляется маловероятным до появления первых клинических симптомов, так как большинство специалистов ориентировано именно на них. При Пс и ВЗК нередко наблюдается субклиническое, или «молчащее», поражение энтезисов различной локализации (остистые отростки позвонков, область пяток, кости таза, область коленных и локтевых суставов). В настоящее время поражение ногтей при Пс рассматривают как возможный признак энтезопатии. Было отмечено, что Пс ногтей ассоциируется с эрозивным повреждением суставов при ПсА и неблагоприятным течением заболевания. Теносиновит, костные пролиферации и эрозии обнаруживают у больных Пс без клинических проявлений ПсА. Поскольку ПсА в большинстве случаев развивается позже Пс, полагают, что это создает уникальную возможность для ранней диагностики и предотвращения развития этого заболевания у пациентов с Пс. Недавно представлена новая концепция раннего ПсА, в соответствии с которой клинически манифестному ПсА предшествуют преклиническая, субклиническая и продромальная фазы [34, 35]. Сначала под действием неблагоприятных факторов (травма, инфекции, курение, генетическая предрасположенность) происходит активация иммунного ответа, в котором

ключевая роль принадлежит оси интерлейкинов (ИЛ) 23/17 с последующим повышением синтеза фактора некроза опухоли α (ФНО α). Затем возникают субклинические изменения в виде синовита, теносиновита, костных пролифераций, костных эрозий, которые выявляются посредством лучевых методов диагностики (магнитно-резонансная томография, МРТ) и УЗИ. Продромальная фаза характеризуется артралгиями, общей слабостью, быстрой утомляемостью.

Таким образом, на ранней стадии ИВЗ важное значение приобретает скрининг с использованием опросников, которые помогают заподозрить наличие ВЗК и ПсА у больных Пс. В то же время подобные опросники могут давать как ложноположительные, так и ложно-отрицательные результаты. В этих случаях диагностика должна проводиться совместно врачами смежных специальностей (дерматовенерологами, гастроэнтерологами, ревматологами), а для повышения ее точности следует применять различные стандартизированные визуализационные методики (УЗИ, МРТ, рентгенографию, компьютерную томографию – КТ – и др.) и лабораторные методы (определение ревматоидного фактора, СРБ и т. п.). Это будет способствовать более обоснованной дифференциальной диагностике и правильному выбору терапии, в том числе ГИБП [36, 37].

Еще одна проблема – агрессивный характер течения воспалительного процесса при ИВЗ. Отмечено, что при раннем ПсА в течение 5 мес после появления клинических симптомов у 27% пациентов уже имелись эрозии в периферических суставах, что отражает крайне агрессивное течение заболевания на ранних стадиях [38]. Кроме того, в течение последующих 2 лет еще у 47% этих пациентов были выявлены эрозии, хотя большинство из них получали базисные противовоспалительные препараты (БПВП) [38, 39].

При БК только у 20–30% больных наблюдается медленно прогрессирующее течение [40], как правило, заболевание имеет агрессивное течение, что требует проведения активной патогенетической терапии, включая иммуносупрессоры и ГИБП. Даже при использовании современных терапевтических стратегий примерно четверть пациентов в течение 5 лет после установления диагноза будут нуждаться в хирургическом лечении [41]. При ЯК хроническое неконтролируемое воспаление ведет к развитию дисплазии и колоректального рака с потребностью в колэктомии [42, 43]. Эти данные свидетельствуют о необходимости использования современных методов терапии для предупреждения прогрессирования ИВЗ и развития деструктивных процессов (суставы, ЖКТ). Назначение активной терапии в дальнейшем будет зависеть от клинического фенотипа заболевания, наличия факторов неблагоприятного прогноза и клинически значимых коморбидных заболеваний [36].

Определения раннего Пс, ПсА и ВЗК

Определения раннего Пс, ПсА и ВЗК, основанные на мнении экспертов и данных литературы, представлены в табл. 1.

Факторы неблагоприятного прогноза

В настоящее время один из наиболее рациональных подходов для определения оптимальной тактики ведения пациентов и улучшения исходов ИВЗ – адекватная оценка активности всех клинических доменов и выявление факторов неблагоприятного прогноза (табл. 2).

РЕКОМЕНДАЦИИ СОВЕТА ЭКСПЕРТОВ / EXPERT COUNCIL RECOMMENDATIONS

Таблица 1. Определения раннего Пс, ПсА и ВЗК

Table 1. Definitions of early PS, PsA, and IBDs

Заболевание	Определение
Пс	Не существует
ПсА [44–46]	Ранний ПсА – периферический артрит, длительностью до 2 лет <i>Данное определение заимствовано из дефиниции РА, не учитывает клиническую гетерогенность ПсА, а также малосимптомное или бессимптомное течение некоторых клинических доменов (спондилит, энтезит) [47, 48]</i>
БК [49]	Ранняя БК – наличие симптомов активного заболевания длительностью не более 18 мес с момента установления диагноза, без осложнений (свищей, абсцессов, фиброзных стриктур) и без использования препаратов, модифицирующих течение болезни (иммуносупрессоры и ГИБП)
ЯК	Не существует

Примечание. РА – ревматоидный артрит.

Note. RA – rheumatoid arthritis.

Таблица 2. Факторы неблагоприятного прогноза ИВЗ (Пс, ПсА, ВЗК)

Table 2. Unfavorable prognostic factors for IMIDs (Ps, PsA, IBDs)

Заболевание	Факторы неблагоприятного прогноза
Пс [50–54]	Непрерывно-рецидивирующее, внесезонное течение Наличие коморбидных и сопутствующих заболеваний, осложняющих течение Пс или исключающих возможность применения системной небиологической иммуносупрессивной терапии Сочетающиеся с Пс кожи активный прогрессирующий ПсА с факторами неблагоприятного прогноза; умеренной и высокой активности спондилит; множественный энтезит; дактилит (поражение >3 пальцев, появление эрозий суставов) Определенные локализации Пс (открытые участки кожи, гениталии, ладони и подошвы, выраженная ониходистрофия)
Развитие ПсА у пациентов с Пс [36, 50–57]	Тяжелый Пс (PASI >20) – повышает риск развития ПсА в 4 раза Распространенный Пс (BSA 70–100%) – повышает риск развития ПсА в 2,5 раза Определенные локализации Пс (ониходистрофия, волосистая часть головы, ладони и подошвы, крупные складки кожи, гениталии) с поражением >3 областей тела – повышают риск развития ПсА в 3 раза Ожирение – увеличивает риск развития ПсА в 3 раза Сочетание Пс с патологией щитовидной железы – увеличивает риск развития ПсА в 2,27 раза Сочетание Пс с депрессией – увеличивает риск развития ПсА в 1,4 раза Продолжительность Пс >25 лет – повышает риск развития ПсА в 3,12 раза Сочетание Пс с увеитом – повышает риск развития ПсА в 3,77 раза Курение
ПсА [58, 59]	Полиартрит Наличие эрозий суставов Увеличение уровня СРБ, СОЭ Дактилит Пс ногтей
БК [36, 60–62]	Возраст пациента <40 лет при установлении диагноза (раннее начало заболевания, дебют в детском возрасте) [36, 61, 62] Распространенное (>100 см по сумме пораженных сегментов) поражение кишечника [36, 60] Потребность в назначении системных ГК в дебюте болезни [36, 61, 62] Наличие перианальных поражений (свищи прямой кишки и перианальной области) [62] Глубокие язвы слизистой оболочки по данным эндоскопического исследования [60] Осложненный фенотип болезни. Стриктурирующая или пенетрирующая БК (по Монреальской классификации) [36, 60, 61] Вовлечение верхних отделов ЖКТ (по Монреальской классификации) [36] Курение (более агрессивное течение БК) [36, 60] Наличие сопутствующих аутоиммунных заболеваний [36].
ЯК. Предикторы агрессивного течения и риска колэктомии [63–66]	Возраст установления диагноза ≤40 лет – ассоциирован с более тяжелым течением заболевания, коротким периодом ремиссий и более высоким риском колэктомии [63] Возраст >65 лет на момент установления диагноза – указывает на риск ранней колэктомии Распространенное поражение [64] Высокая активность по данным эндоскопии (большие и/или глубокие язвы) [64] Наличие внекишечных проявлений [64] Ранняя потребность в системных ГК [64] Повышенный уровень маркеров воспаления [64] Некурящие и бывшие курильщики имеют тенденцию к большей протяженности воспаления и более медленному заживлению. У курильщиков отмечены более редкие обострения и госпитализации [63] Риск колэктомии выше [65]: – у пациентов с распространенным (тотальным) ЯК; – при потребности хотя бы в одном курсе ГК; – при необходимости госпитализации в случае обострения Тяжелое обострение (стул с кровью >6 раз в сутки в сочетании с ЧСС >90 в минуту, и/или температурой тела >37,8 °С, и/или уровнем Нб <105 г/л, и/или СОЭ >30 мм/ч) – количество критериев дополнительно к частоте стула с кровью >6 раз в сутки коррелирует с частотой колэктомии в исходе текущего обострения [66]

Заболевание	Факторы неблагоприятного прогноза
	Сверхтяжелая атака ЯК с диареей >10–15 раз в сутки, прогрессирующей анемией, лихорадкой >38 °С, гипоальбуминемией ≤27 г/л, высоким уровнем СРБ и глубокими обширными язвами слизистой оболочки толстой кишки — ассоциирована с колэктомией в первые дни обострения [66] Патогистологические признаки — глубокое изъязвление, инфильтрация мононуклеарными клетками, снижение числа эозинофилов, стадия распространенного заболевания и тяжелый криптит (у пациентов старше 38 лет) [63]

Примечание. PASI (Psoriasis Area and Severity Index) — индекс распространенности и тяжести псориаза; BSA (Body Surface Area) — общая площадь поражения при псориазе; ГК — глюкокортикоиды; ЧСС — частота сердечных сокращений.

Note. PASI — Psoriasis Area and Severity Index; BSA — Body Surface Area; GC — glucocorticoids; HR — heart rate.

Краткосрочные и долгосрочные цели терапии ИВЗ

Терапевтическая стратегия при любом заболевании зависит от его патогенеза и клинических проявлений. Современная концепция «Лечение до достижения цели» (Treat to Target, T2T) является общей для Пс, ПсА и ВЗК и предполагает четкую формулировку целей, своевременную оценку результатов и коррекцию терапии в зависимости от достижения поставленных целей (табл. 3). Основными терапевтическими целями лечения ПсА, Пс, ВЗК являются, во-первых, стойкая ремиссия; во-вторых, предупреждение необратимых повреждений структур костно-суставного аппарата,

стенки кишки на ранних стадиях заболевания или их прогрессирования на поздних стадиях; в-третьих, повышение продолжительности и качества жизни пациентов при снижении риска развития коморбидных заболеваний [67, 68–70]. В исследовании T. Saber и соавт. [71] было показано, что при ПсА у большего числа пациентов (58%) наблюдается ремиссия на фоне терапии ГИБП по сравнению с пациентами с РА. Хотя цель терапии ПсА — достижение ремиссии или минимальной активности заболевания, общепринятых критериев ремиссии пока не разработано. Ряд индексов, например DAS28 (Disease activity score), заимствованы из оценки

Таблица 3. Цели терапии Пс, ПсА, ВЗК в соответствии со стратегией T2T
Table 3. The goals of therapy for Ps, PsA, IBDs in accordance with the T2T strategy

Заболевание	Цель терапии
Пс [69, 78–86]	Уменьшение тяжести и распространенности Пс до состояния чистой или почти чистой кожи (PASI ≤3, BSA ≤1 или достижение ответа PASI75 по сравнению с началом терапии) Достижение ремиссии, уменьшение возможности развития костно-деструктивных поражений ПсА Обеспечение стойкой ремиссии Улучшение качества жизни больных (DLQI ≤5) Улучшение общего прогноза заболевания <i>Потенциальные цели, достижимые при терапии ГИБП: PASI — 90/100 или PASI ≤3, BSA ≤1, PGA 0/1</i>
ПсА [72–74, 87]	Достижение ремиссии / низкой активности заболевания по индексу активности ПсА DAPSA или МАБ <i>Ремиссия соответствует DAPSA ≤4. МАБ признается при наличии любых 5 из 7 нижеследующих критериев: ЧБС (из 68) ≤1; ЧПС (из 66) ≤1; PASI ≤1 балл или BSA ≤3%; ОБП ≤15 мм; ОЗП ≤20 мм; HAQ ≤0,5; число воспаленных энтезисов ≤1. Оценка достижения указанных целей терапии проводится в сроки от 3 до 6 мес</i>
БК [9, 67, 88]	Достижение и поддержание клинической ремиссии (отсутствие клинических симптомов, сообщаемых пациентом и оцененных врачом) Достижение и поддержание эндоскопической ремиссии Поддержание ремиссии без системных и топических ГК <i>Клиническая ремиссия — нормализация частоты и консистенции стула, отсутствие абдоминальной боли. Достижение клинической ремиссии оценивается каждые 3 мес до момента исчезновения симптомов, затем каждые 6–12 мес после наступления клинической ремиссии</i> <i>Эндоскопическая ремиссия — отсутствие изъязвлений при эндоскопическом исследовании. При невозможности эндоскопической оценки ремиссия определяется по данным МР/КТ-энтерографии или УЗИ в виде регресса воспалительных изменений. Оценивается через 6–12 мес после начала терапии</i> <i>Гистологическая ремиссия рассматривается, но не является основной целью</i> <i>Биомаркеры: СРБ и фекальный кальпротектин — дополнительные показатели эффективности терапии</i>
ЯК [61, 67, 89–91]	Достижение и поддержание клинической ремиссии (отсутствие клинических симптомов, сообщаемых пациентом и оцененных врачом) Достижение и поддержание эндоскопической ремиссии Поддержание ремиссии без системных и топических ГК <i>Клиническая ремиссия — нормализация частоты и консистенции стула, отсутствие крови в кале. Достижение клинической ремиссии оценивается каждые 3 мес после исчезновения симптомов, затем каждые 6–12 мес после наступления клинической ремиссии</i> <i>Эндоскопическая ремиссия: эндоскопический индекс Мейо оптимально — 0, минимально — 1 балл. Эндоскопический мониторинг проводится через 3–6 мес после начала терапии</i> <i>Гистологическая ремиссия рассматривается, но не является основной целью</i> <i>Биомаркеры: СРБ и фекальный кальпротектин — дополнительные показатели эффективности терапии</i>

Примечание. DLQI (Dermatology Life Quality Index) — дерматологический индекс качества жизни. ЧБС — число болезненных суставов; ЧПС — число припухших суставов; ОБП — оценка боли пациентом по визуальной аналоговой шкале; ОЗП — оценка активности заболевания пациентом; HAQ (Health Assessment Questionnaire) — функциональный индекс качества жизни.

Note. DLQI — Dermatology Life Quality Index; TJC — tender joint count; SJC — swollen joint count; PPA — patient pain assessment based on a pain visual analogue scale; PPDA — patient assessment of disease activity; HAQ — Health Assessment Questionnaire.

РА и не отражают клинической гетерогенности ПсА. Есть мнение, что при ПсА ремиссией можно считать отсутствие клинических проявлений артрита, энтезита, спондилита и дактилита, однако на практике одновременное купирование указанных проявлений встречается нечасто. В этом ключе универсальным действием обладают ГИБП. Предпринимаются попытки разработать интегральные индексы активности, такие как уровень PASDAS (Psoriatic Arthritis Disease Activity Score) $\leq 1,9$ или CDAI (Crohn's Disease Activity Index). Сегодня в качестве критерия ремиссии ПсА используется значение DAPSA (Disease Activity in Psoriatic Arthritis) ≤ 4 ; достижение этого критерия ассоциируется с меньшим прогрессированием изменений в суставах [39].

В последнее время высказывается мнение, что серьезные изменения суставов при ПсА позволяет предотвратить более раннее активное лечение, в том числе с применением стратегии T2T [72], согласно которой цель терапии определена как достижение ремиссии или минимальной активности болезни (МАБ). Установлено, что МАБ и/или ремиссия заболевания ассоциируются с лучшими исходами ПсА. По данным рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), у пациентов, достигших МАБ и/или ремиссии на фоне терапии ГИБП, отмечается меньше эрозий суставов, лучше функциональный и психологический статус [73, 74]. При этом как в РКИ, так и в наблюдательных когортных исследованиях показано, что лучшие результаты терапии достигаются на ранней стадии ПсА [75–77]. Стратегия T2T активно формируется и при других ИВЗ, в частности при Пс и ВЗК [5, 7, 69]. Признается, что при БК медикаментозное вмешательство и мониторинг активности болезни также могут предотвратить развитие осложнений. При БК под ремиссией понимают отсутствие клинических симптомов, нормализацию состояния слизистой оболочки (отсутствие язв) и уровня биомаркеров (СРБ, фекальный кальпротектин). При ВЗК обсуждается возможность достижения гистологической ремиссии [60, 67].

Раннее назначение ГИБП

В настоящее время нет общепризнанных показаний для раннего назначения ГИБП при ПсА. При периферическом ПсА терапия ГИБП рекомендована при сохраняющейся высокой или умеренной активности заболевания через 3–6 мес применения синтетических БПВП (сБПВП). В отдельных случаях возможно назначение ГИБП в более ранние сроки пациентам с высокой активностью, торпидным течением болезни, наличием клинически значимой коморбидной патологии, при которой стандартная терапия не может быть использована [92]. Пациентам с ПсА с преимущественным поражением энтезисов или позвоночника (спондилит), согласно рекомендациям Европейской антиревматической лиги (European League Against Rheumatism, EULAR), ГИБП назначают рано, минуя этап терапии сБПВП, после 4–12 нед неэффективного применения нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). Эксперты, основываясь на данных когортных наблюдений, ряда РКИ, высказали мнение о преимуществе назначения ГИБП на ранней стадии ПсА и ВЗК [40, 60, 61, 77, 93–96].

Диагностика заболевания на ранней стадии, оценка факторов неблагоприятного прогноза позволяют выявить пациентов, которые нуждаются в более агрессивном лечении для достижения целей терапии. На более ранних стадиях

ИВЗ (Пс, ПсА, ВЗК) носят в основном воспалительный характер и не приводят к развитию потенциально инвалидирующих или опасных для жизни проявлений и осложнений (например, развитие ПсА при Пс, деструктивные изменения суставов при ПсА, стенозы, стриктуры и свищи при БК) [35, 59–61, 92, 93].

Раннее применение эффективной терапии (в период так называемого окна возможности) является ключевым фактором, который позволяет достичь ремиссии либо МАБ путем надежного подавления воспаления и предотвращения необратимых структурных повреждений [35].

Продолжительность «окна возможности» после возникновения первых симптомов заболевания точно не установлена, но она может составлять до 24 мес при ПсА и до 18 мес при БК (неосложненная БК и без применения иммуносупрессоров и ГИБП, изменяющих естественное течение заболевания). Вместе с тем группа экспертов, основываясь на данных когортных наблюдений и отдельных РКИ, высказала мнение о преимуществе назначения ГИБП на ранней стадии ПсА и ВЗК при выявлении у пациентов факторов неблагоприятного прогноза и неэффективности стандартной терапии в течение 3–6 мес. В то же время высокая активность ИВЗ и возможный неблагоприятный прогноз могут определять целесообразность раннего применения ГИБП независимо от периода заболевания [35, 41, 49, 92, 93] (табл. 4).

Активное лечение тяжелых форм Пс, особенно у пациентов с факторами неблагоприятного прогноза в отношении возникновения ПсА, может быть направлено не только на снижение тяжести кожного процесса, но и на уменьшение системного воспаления, что в перспективе может рассматриваться как вторичная профилактика ПсА [35]. Однако это требует подтверждения в рамках крупных наблюдательных когорт.

При анализе данных регистра PSOLAR (Psoriasis Longitudinal Assessment and Registry) более ранний возраст дебюта заболевания (пациенты ≤ 40 лет) ассоциировался с более выраженным положительным ответом на терапию ГИБП [99]. Применение ГИБП и лечение ПсА на ранней стадии повышают шансы достичь ремиссии заболевания [100, 101].

Пациентам с БК и неблагоприятными прогностическими факторами показано раннее назначение ГИБП для снижения риска развития осложнений, госпитализаций и хирургических вмешательств, связанных с основным заболеванием. Было показано, что ГИБП более эффективны на ранней стадии БК (в первые 2 года) [61]. При высокой активности БК и факторах неблагоприятного прогноза традиционная тактика лечения «step-up» может не дать положительного результата. У таких больных оптимален подход «top-down», при котором ГИБП назначают сразу, без базисной терапии. Возможно также использование тактики укороченного «step-up», т. е. назначения ГИБП после неэффективности первого курса ГК / ранней комбинации иммуносупрессоров с преднизолоном [60, 61, 102]. При новом подходе к лечению врач должен на раннем этапе заболевания сразу же использовать ГИБП, если этого требуют активность и/или прогноз заболевания.

Псориаз, ПсА и ВЗК относятся к многофакторным хроническим потенциально инвалидирующим ИВЗ, которые имеют сходные генетические факторы и иммунологические пути развития, в том числе генетический полиморфизм

РЕКОМЕНДАЦИИ СОВЕТА ЭКСПЕРТОВ / EXPERT COUNCIL RECOMMENDATIONS

Таблица 4. Показания к раннему назначению ГИБП при ИВЗ (Пс, ПсА, ВЗК)

Table. 4. Indications for early prescription of BAs for IMIDs (Ps, PsA, and IBDs)

Заболевание	Показание к раннему назначению ГИБП
Пс (среднетяжелый и тяжелый)	Тяжелое течение Пс (PASI >20) с общей площадью пораженной поверхности 70–100%, с вовлечением >3 областей, а также с поражением открытых участков тела Торпидное течение Пс — ухудшение PASI ≤50% в течение 3 мес после любой системной терапии, которая не может быть продлена Сочетающиеся с Пс: активный прогрессирующий ПсА с факторами неблагоприятного прогноза; умеренной и высокой активности спондилит; множественный энтезит; дактилит (поражение >3 пальцев, появление эрозий суставов) Пс определенных локализаций (волосистой части головы, ладоней и подошв, гениталий, выраженная ониходистрофия) Наличие у пациента с тяжелым и среднетяжелым Пс коморбидной патологии (метаболический синдром, депрессия, увеит, ВЗК и др.) Неэффективность, непереносимость, противопоказания для проведения системной терапии БПВП При значительном ухудшении качества жизни (в том числе Пс определенных локализаций) и неэффективности небиологической системной иммуносупрессивной терапии
ПсА	Периферический артрит (полиартрит или моно- и олигоартрит) с факторами неблагоприятного прогноза, такими как эрозии, дактилит, повышение СОЭ/СРБ, Пс ногтей в сочетании с функциональными нарушениями при неэффективности стандартной терапии сБПВП в течение 3–6 мес Спондилит высокой активности (BASDAI ≥4) в сочетании с функциональными нарушениями и неэффективностью стандартной терапии НПВП в терапевтических дозах в течение 4–12 нед Дактилит с поражением многих пальцев, функциональными нарушениями при неэффективности стандартной терапии сБПВП в течение 3–6 мес Энтезит с функциональными нарушениями при неэффективности лечения НПВП, местного введения ГК в течение 4–12 нед <i>При наличии у пациента клинически значимого Пс, ВЗК, увеита или иных сопутствующих заболеваний, при которых применение стандартных методов может быть неэффективно или невозможно по каким-либо причинам, раннее назначение ГИБП проводится по решению соответствующего специалиста</i>
БК	Тяжелое обострение (высокая активность заболевания) с учетом факторов неблагоприятного прогноза Стероидозависимость и стероидрезистентность Неэффективность или непереносимость иммуносупрессоров Противопоказания для назначения системных ГК и иммуносупрессоров <i>Тяжесть текущего обострения определяют по простым критериям, разработанным Обществом по изучению ВЗК, по индексу Харви—Брэдишу или индексу активности БК (индекс Беста, CDAI). Использование той или иной системы оценки тяжести определяется рутинной практикой конкретного лечебного учреждения [97]</i>
ЯК	Тяжелая атака ЯК с учетом факторов неблагоприятного прогноза [98] Стероидозависимость и стероидрезистентность Неэффективность или непереносимость иммуносупрессоров Противопоказания для назначения системных ГК и иммуносупрессоров <i>Тяжесть текущего обострения определяют по критериям Трюло и Виттс, по индексу Мейо [66]</i>

Примечание. BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) — индекс активности анкилозирующего спондилита.**Note.** BASDAI — Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index.

ИЛ23R, определяющий сигнальный ИЛ12/23-путь иммунопатогенеза [103].

Механизм действия ГИБП влияет на профиль эффективности, безопасности и «выживаемость» терапии (т. е. класс-специфические свойства). ИЛ23 можно рассматривать как ключевой регуляторный цитокин, необходимый для выживания, пролиферации Th17-клеток и повышения экспрессии ИЛ17А. К ингибиторам ИЛ23 относятся ингибитор ИЛ12/23 — устекинумаб (показания к применению — Пс, ПсА, БК, ЯК) и препарат с более таргетным (точечным) действием на субединицу p19 ИЛ23 — гуселькумаб (показание к назначению — Пс). Ингибиторы регуляторных цитокинов ИЛ12, ИЛ23 характеризуются длительным эффектом, более редким введением, минимизацией риска класс-специфических нежелательных явлений, характерных для ингибиторов ИЛ17 (повышение риска кандидозных инфекций, возникновения или обострения ВЗК), ингибиторов ФНОα (риск развития серьезных инфекций, малигнизации), ингибиторов янус-киназ (увеличение риска тромбозов, *herpes zoster*), ингибиторов интегринов (риск возникновения местных ЖКТ-инфекций, в частности гастронтерита, клостридиальных инфекций, в том числе

обусловленных *Cl. difficile*) [104–107]. Доказана более высокая «выживаемость» терапии устекинумабом по сравнению с другими ГИБП (ингибиторы ФНОα и ИЛ17, ведолизумаб) у пациентов с Пс и ПсА, ВЗК [108–116]. Раннее ингибирование ИЛ23 устекинумабом способствует уменьшению субклинических воспалительных изменений в энтезисах у пациентов с Пс в течение 12 нед терапии, при этом данный эффект сохраняется и к 52-й неделе лечения [117]. Сходные результаты получены в исследовании IVEPSA для секукинумаба в краткосрочной перспективе терапии на 24-й неделе [118].

Пересечение терапевтического спектра Пс, ПсА и ВЗК является важным при выборе тактики ведения пациентов с этими заболеваниями и определяет возможность раннего назначения ГИБП. Инфликсимаб и адалимумаб эффективны при Пс, ПсА, БК, ЯК (уровень доказательности 1А), устекинумаб — при Пс, ПсА, БК (уровень доказательности 1А), ЯК (уровень доказательности 1В); этанерцепт, секукинумаб, иксекизумаб оказывают положительное действие при Пс, ПсА (уровень доказательности 1А), однако неэффективны и даже способствуют повышению риска обострения при ВЗК [119, 120].

При назначении ГИБП пациентам с ИВЗ следует руководствоваться принципами персонализированного подхода и управления рисками для достижения долгосрочных и безопасных результатов терапии [104, 105, 121, 122].

Таким образом, на основании представленных данных эксперты сформулировали ключевые принципы успешной терапии ИВЗ: ранняя диагностика; применение стратегии Т2Т; раннее начало активной терапии, в том числе ГИБП, в зависимости от клинической формы и активности ИВЗ, индивидуальных факторов неблагоприятного прогноза и наличия коморбидной патологии. Несмотря на очевидную эффективность стратегии Т2Т, ее широкое применение пока ограничено. Несомненно, все это требует не только ресурсов, но и повышения осведомленности врачей, внедрения унифицированных алгоритмов оценки активности и мониторинга терапии в реальной практике, в том числе и с использованием IT-систем дистанционного мониторинга [123].

Заключение

ИВЗ (Пс, ПсА, ВЗК) характеризуются прогрессирующим течением, приводящим к поражению различных орга-

нов и тканей, ухудшению качества жизни и частой инвалидизации пациентов.

Ранняя диагностика ИВЗ представляется чрезвычайно актуальной для дерматовенерологии, ревматологии и гастроэнтерологии, так как позволяет использовать «окно возможности» при назначении фармакотерапии, минимизировать активность патологического процесса, предотвратить деструкцию тканей, улучшить качество жизни больных, а также предупредить либо отсрочить осложнения и инвалидизацию.

При раннем назначении терапии Пс, ПсА и ВЗК нужно учитывать факторы неблагоприятного прогноза и применять стратегию Т2Т. Современные ГИБП могут быть назначены пациентам с ИВЗ уже в дебюте заболевания или в ранние сроки после его возникновения при отсутствии ответа на БПВП / небиологическую системную иммуносупрессивную терапию; при наличии коморбидной патологии; при сочетании нескольких ИВЗ; при наличии факторов неблагоприятного прогноза, непереносимости и противопоказаний или при развитии побочных эффектов БПВП / небиологической системной иммуносупрессивной терапии.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Parisi R, Iskandar I, Kontopantelis E, Augustin M, Griffiths G, Ashcroft D. National, regional, and worldwide epidemiology of psoriasis: systematic analysis and modelling study. *BMJ*. 2020 May 28;369:m1590. doi: 10.1136/bmj.m1590.
2. Griffiths CE, Barker JN. Pathogenesis and clinical features of psoriasis. *Lancet*. 2007 Jul 21;370(9583):263-71. doi: 10.1016/S0140-6736(07)61128-3.
3. Olivieri I, D'Angelo S, Palazzi C, Padula A. Advances in the management of psoriatic arthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2014 Sep; 10(9):531-42. doi: 10.1038/nrrheum.2014.106. Epub 2014 Jul 8.
4. Heijde D, Gladman D, Kavanaugh A, Mease P. Assessing structural damage progression in psoriatic arthritis and its role as an outcome in research. *Arthritis Res Ther*. 2020 Feb 3;22(1):18. doi: 10.1186/s13075-020-2103-8.
5. Colombel JF, D'haens G, Lee WJ, et al. Outcomes and Strategies to Support a Treat-to-target Approach in Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review. *J Crohns Colitis*. 2020 Feb 10;14(2):254-66. doi: 10.1093/ecco-jcc/ijz131.
6. Kemp K, Dibley L, Chauhan U, et al. Second N-ECCO consensus statements on the European nursing roles in caring for patients with Crohn's disease or ulcerative colitis. *J Crohns Colitis*. 2018 Jun 28;12(7): 760-776. doi: 10.1093/ecco-jcc/ijy020.
7. Drescher H, Lissos T. Treat-to-Target Approach in Inflammatory Bowel Disease: The Role of Advanced Practice Providers. *J Nurse Pract*. 2019;15:e676-e681.
8. Theede K, Burisch J. Defining success in treating patients with inflammatory bowel disease. *Expert Rev Clin Immunol*. 2017 Jul;13(7):645-47. doi: 10.1080/1744666X.2017.1317594. Epub 2017 Apr 17.
9. Colombel JF, Narula N, Peyrin-Biroulet L. Management strategies to improve outcomes of patients with inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology*. 2017 Feb;152(2):351-61.e5. doi: 10.1053/j.gastro.2016.09.046. Epub 2016 Oct 5.
10. Stern RS, Nijsten T, Feldman SR, et al. Psoriasis is common, carries a substantial burden even when not extensive, and is associated with widespread treatment dissatisfaction. *J Invest Dermatol Symp Proc*. 2004 Mar;9(2):136-9. doi: 10.1046/j.1087-0024.2003.09102.x.
11. Springate DA, Parisi R, Kontopantelis E, et al. Incidence, prevalence and mortality of patients with psoriasis: a U.K. population-based cohort study. *Br J Dermatol*. 2017 Mar; 176(3):650-58. doi: 10.1111/bjd.15021. Epub 2016 Dec 22.
12. Fernandez-Armenteros JM, Gomez-Arbones X, Buti-Soler M, et al. Psoriasis, metabolic syndrome and cardiovascular risk factors. A population-based study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2019 Jan;33(1):128-35. doi: 10.1111/jdv.15159. Epub 2018 Jul 17.
13. Ogdie A, Yu Y, Haynes K, et al. Risk of major cardiovascular events in patients with psoriatic arthritis, psoriasis and rheumatoid arthritis: a population-based cohort study. *Ann Rheum Dis*. 2015 Feb;74(2):326-32. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-205675. Epub 2014 Oct 28.
14. Dubreuil M, Rho YH, Man A, et al. Diabetes incidence in psoriatic arthritis, psoriasis and rheumatoid arthritis: A UK population-based cohort study. *Rheumatology (Oxford)*. 2014 Feb;53(2):346-52. doi: 10.1093/rheumatology/ket343. Epub 2013 Oct 31.
15. Xue Y, Jiang L, Cheng Q, et al. Adipokines in psoriatic arthritis patients: the correlations with osteoclast precursors and bone erosions. *PLoS One*. 2012;7(10):e46740. doi: 10.1371/journal.pone.0046740. Epub 2012 Oct 29.
16. Peluso R, Iervolino S, Vitiello M, et al. Extra-articular manifestations in psoriatic arthritis patients. *Clin Rheumatol*. 2015 Apr; 34(4):745-53. doi: 10.1007/s10067-014-2652-9. Epub 2014 May 8.
17. Bernstein C, Benchimol E, Bitton A, et al. The Impact of Inflammatory Bowel Disease in Canada 2018: Extra-intestinal Diseases in IBD. *J Can Assoc Gastroenterol*. 2019 Feb;2(Suppl 1):S73-S80. doi: 10.1093/jcag/gwy053. Epub 2018 Nov 2.
18. Halling ML, Kjeldsen J, Knudsen T, et al. Patients with inflammatory bowel disease have increased risk of autoimmune and inflammatory diseases. *World J Gastroenterol*. 2017 Sep 7;23(33):6137-46. doi: 10.3748/wjg.v23.i33.6137.
19. Kristensen SL, Ahlehoff O, Lindhardtsen J, et al. Disease Activity in Inflammatory Bowel Disease Is Associated with Increased Risk of Myocardial Infarction, Stroke and Cardiovascular Death — A Danish Nationwide Cohort Study. *PLoS One*. 2013; 8(2):e56944. doi: 10.1371/journal.pone.0056944. Epub 2013 Feb 15.
20. Olivieri I, Padula A, D'Angelo S, et al. Psoriatic arthritis sine psoriasis. *J Rheumatol Suppl*. 2009 Aug;83:28-9. doi: 10.3899/jrheum.090218.
21. Ghosh S, Mitchell R. Impact of inflammatory bowel disease on quality of life: Results of the European Federation of Crohn's and Ulcerative Colitis Associations (EFCCA) patient survey. *J Crohns Colitis*.

- 2007 Sep;1(1):10-20. doi: 10.1016/j.crohns.2007.06.005.
22. Белоусова ЕА. Социально-демографическая характеристика, особенности течения и варианты лечения воспалительных заболеваний кишечника в России. Результаты двух многоцентровых исследований. Альманах клинической медицины. 2018;46(5):445-63.
- [Belousova EA. Socio-demographic characteristics, features of the course and treatment options for inflammatory bowel diseases in Russia. Results of two multicenter studies. *Al'manakh klinicheskoi meditsiny*. 2018;46(5):445-63. (In Russ.)].
23. Щукина ОБ. Дифференциально-диагностические и прогностические критерии клинических форм болезни Крона. Автореф. дисс. докт. мед. наук. Санкт-Петербург; 2017. 37 с.
- [Shchukina OB. Differential diagnostic and prognostic criteria for clinical forms of Crohn's disease. Autoref. diss. doct. med. sci. Saint-Petersburg; 2017. 37 p.]
24. Fiorino G, Morin M, Bonovas S, et al. Prevalence of Bowel Damage Assessed by Cross-Sectional Imaging in Early Crohn's Disease and its Impact on Disease Outcome. *J Crohns Colitis*. 2017 Mar 1;11(3):274-80. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjw185.
25. Haroon M, Gallagher P, FitzGerald O. Diagnostic delay of more than 6 months contributes to poor radiographic and functional outcome in psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2015 Jun;74(6):1045-50. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204858. Epub 2014 Feb 13.
26. Tillett W, Jadon D, Shaddick G, et al. Smoking and Delay to Diagnosis Are Associated With Poorer Functional Outcome in Psoriatic Arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2013 Aug;72(8):1358-61. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202608. Epub 2013 Jan 3.
27. Fu Y, Lee CH, Chi CC. Association of Psoriasis with Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Dermatol*. 2018 Dec 1;154(12):1417-23. doi: 10.1001/jamadermatol.2018.3631.
28. Ko JS, Uberti G, Napekoski K, et al. Cutaneous manifestations in inflammatory bowel disease: a single institutional study of non-neoplastic biopsies over 13 years. *J Cutan Pathol*. 2016 Nov;43(11):946-55. doi: 10.1111/cup.12777. Epub 2016 Aug 26.
29. De Vos M. Review article: joint involvement in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004 Oct;20 Suppl 4:36-42. doi: 10.1111/j.1365-2036.2004.02044.x.
30. Burisch J, Vind I, Prossberg M, et al. Proximal Disease Extension in Patients With Limited Ulcerative Colitis: A Danish Population-based Inception Cohort. *J Crohns Colitis*. 2017 Oct 1;11(10):1200-04. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjx066.
31. Дерматовенерология, Федеральные клинические рекомендации. 2015: Болезни кожи. Инфекции, передаваемые половым путем. 5-е изд. Москва: Деловой экспресс; 2016. 768 с.
- [*Dermatovenerologiya, Federal'nye klinicheskie rekomendatsii*. 2015: *Bolezni kozhi. Infektsii, peredavaemye polovym putem* [Dermatovenerology, Federal clinical guidelines. 2015: diseases of the skin. Sexually transmitted infections]. 5th ed. Moscow: Delovoi ekspres; 2016. 768 p.]
32. Gladman D, Antoni C, Mease P, et al. Psoriatic arthritis: epidemiology, clinical features, course, and outcome. *Ann Rheum Dis*. 2005 Mar;64(Suppl 2):ii14-ii17. doi: 10.1136/ard.2004.032482.
33. Zhu T, Li E, Tam LS. Cardiovascular Risk in Patients with Psoriatic Arthritis. *Int J Rheumatol*. 2012;2012:714321. doi: 10.1155/2012/714321. Epub 2012 May 8.
34. Scher JU, Ogdie A, Merola JF, Ritchlin C. Preventing psoriatic arthritis: focusing on patients with psoriasis at increased risk of transition. *Nat Rev Rheumatol*. 2019 Mar;15(3):153-66. doi: 10.1038/s41584-019-0175-0.
35. Насонов ЕЛ, Коротаева ТВ, Лиля АМ. Можно ли предотвратить развитие псориатического артрита у пациентов с псориазом? Научно-практическая ревматология. 2019;57(3):250-4.
- [Nasonov EL, Korotaeva TV, Lila AM. Can the development of psoriatic arthritis be prevented in patients with psoriasis? *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2019;57(3):250-4. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2019-250-254
36. Абдулганиева ДИ. Проект междисциплинарных рекомендаций по диагностике, методам оценки степени активности, терапевтической эффективности и применению ГИБП у пациентов с сочетанными иммуновоспалительными заболеваниями (псориаз, псориатический артрит, болезнь Крона). Современная ревматология. 2018;12(3):4-18.
- [Abdulganieva DI. Draft interdisciplinary guidelines for diagnosis, methods for estimation of the degree of activity, for evaluation of therapeutic efficacy, and for use of biological agents in patients with concomitant immunoinflammatory diseases (psoriasis, psoriatic arthritis, Crohn's disease). *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2018;12(3):4-18. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2018-3-4-18
37. Чамурлиева МН, Коротаева ТВ, Логинова ЕЮ, Баткаев ЭА. Алгоритм диагностики псориатического артрита в клинической практике дерматолога. Российский журнал кожных и венерических болезней. 2016;19(1):36-40.
- [Chamurlieva MN, Korotaeva TV, Loginova EYu, Batkaev EA. Algorithm for diagnosing psoriatic arthritis in the clinical practice of a dermatologist. *Rossiiskii zhurnal kozhnykh i venericheskikh boleznei*. 2016;19(1):36-40. (In Russ.)].
38. Kane D, Stafford L, Bresnihan B, FitzGerald O. A prospective, clinical and radiological study of early psoriatic arthritis: an early synovitis clinic experience. *Rheumatology (Oxford)*. 2003 Dec;42(12):1460-8. doi: 10.1093/rheumatology/keg384. Epub 2003 Oct 1.
39. Lubrano E, Mesina F, Caporali R. Clinical remission in rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. Sep-Oct 2018;36(5):900-10. Epub 2018 Mar 16.
40. Lichtenstein GR, Loftus EV, Isaacs KL, et al. ACG Clinical Guideline: Management of Crohn's Disease in Adults. *Am J Gastroenterol*. 2018 Apr;113(4):481-517. doi: 10.1038/ajg.2018.27. Epub 2018 Mar 27.
41. Peyrin-Biroulet L. Why should we define and target early Crohn's disease? *Gastroenterol Hepatol (N Y)*. 2011 May;7(5):324-6.
42. Solberg IC, Lygren I, Jahnsen J, et al. Clinical course during the first 10 years of ulcerative colitis: results from a population-based inception cohort (IBSEN Study). *Scand J Gastroenterol*. 2009;44(4):431-40. doi: 10.1080/00365520802600961.
43. Andrews JM. Le plus ça change: why we need better biomarkers to predict outcomes in ulcerative colitis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2011 Jul;26(7):1085-6. doi: 10.1111/j.1440-1746.2011.06754.x.
44. Gladman D. Early psoriatic arthritis. *Rheum Dis Clin North Am*. 2012 May;38(2):373-86. doi: 10.1016/j.rdc.2012.05.005. Epub 2012 Jun 29.
45. Aletaha D, Eberl G, Nell VP, et al. Practical progress in realisation of early diagnosis and treatment of patients with suspected rheumatoid arthritis: results from two matched questionnaires within three years. *Ann Rheum Dis*. 2002 Jul;61(7):630-4. doi: 10.1136/ard.61.7.630.
46. Логинова ЕЮ, Коротаева ТВ. Ранний псориатический артрит. Научно-практическая ревматология. 2008;46(6):47-55.
- [Loginova EYu, Korotaeva TV. Early psoriatic arthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2008;46(6):47-55. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2008-490
47. Jadon DR, Sengupta R, Nightingale A, et al. Axial Disease in Psoriatic Arthritis study: defining the clinical and radiographic phenotype of psoriatic spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2017 Apr;76(4):701-07. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209853. Epub 2016 Dec 2.
48. Elnady B, El Shaarawy N, Dawoud NM, et al. Subclinical synovitis and enthesitis in psoriasis patients and controls by ultrasonography in Saudi Arabia; incidence of psoriatic arthritis during two years. *Clin Rheumatol*. 2019 Jun;38(6):1627-35. doi: 10.1007/s10067-019-04445-0. Epub 2019 Feb 12.
49. Peyrin-Biroulet L, Billioud V, D'Haens G, et al. Development of the Paris Definition of Early Crohn's Disease for Disease-

- Modification Trials: Results of an International Expert Opinion Process. *Am J Gastroenterol*. 2012 Dec;107(12):1770-6. doi: 10.1038/ajg.2012.117.
50. Бакулев АЛ. Псориаз: клинические особенности, факторы риска и ассоциированные коморбидные состояния. Клиническая фармакология и терапия. 2019;27(1):35–9.
- [Bakulev AL. Psoriasis: clinical features, risk factors, and associated comorbid conditions. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya*. 2019; 27(1):35–9. (In Russ.)].
51. Ferrandiz C, Pujol RM, Garcia-Patos V, et al. Psoriasis of early and late onset: A clinical and epidemiologic study from Spain. *J Am Acad Dermatol*. 2002 Jun;46(6):867-73. doi: 10.1067/mjd.2002.120470.
52. Singh S, Kalb RE, de Jong EM, Shear NH, et al. Effect of Age of Onset of Psoriasis on Clinical Outcomes with Systemic Treatment in the Psoriasis Longitudinal Assessment and Registry (PSOLAR). *Am J Clin Dermatol*. 2018 Dec;19(6):879-86. doi: 10.1007/s40257-018-0388-z.
53. Sakai R, Matsui S, Fukushima M, et al. Prognostic factor analysis for plaque psoriasis. *Dermatology*. 2005;211(2):103-6. doi: 10.1159/000086437.
53. Naldi L, Addis A, Chimenti S, et al. Impact of body mass index and obesity on clinical response to systemic treatment for psoriasis: Evidence from the psocare project. *Dermatology*. 2008;217(4):365-73. doi: 10.1159/000156599. Epub 2008 Sep 23.
55. Ogdie A. Clinical risk factors for the development of psoriatic arthritis among patients with psoriasis: A review of available evidence. *Curr Rheumatol Rep*. 2015 Oct; 17(10):64. doi: 10.1007/s11926-015-0540-1
56. Eder L, Haddad A, Rosen C. The Incidence and Risk Factors for Psoriatic Arthritis in Patients With Psoriasis. *Arthritis Rheumatol*. 2016 Apr;68(4):915-23. doi: 10.1002/art.39494.
57. Yan D, Ahn R, Leslie S, Liao W. Clinical and Genetic Risk Factors Associated with Psoriatic Arthritis among Patients with Psoriasis. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2018 Dec;8(4):593-604. doi: 10.1007/s13555-018-0266-x. Epub 2018 Oct 20.
58. Коротаева ТВ. Псориатический артрит. Клинические рекомендации по диагностике и лечению. Современная ревматология. 2018;12(2):22-35.
- [Korotaeva TV. Psoriatic arthritis. Clinical guidelines for diagnosis and treatment. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2018;12(2):22-35. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2018-2-22-35
59. Gossec L, Baraliakos X, Kerschbaumer A, et al. EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2019 update. *Ann Rheum Dis*. 2020 Jun;79(6):700-12. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217159.
60. Torres J, Bonovas S, Doherty G, et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: Medical Treatment. *J Crohns Colitis*. 2020 Jan 1;14(1):4-22. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjz180
61. Lamb CA, Kennedy NA, Raine T, et al. British Society of Gastroenterology consensus guidelines on the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut*. 2019 Dec; 68(Suppl 3):s1-s106. doi: 10.1136/gutjnl-2019-318484. Epub 2019 Sep 27.
62. Gomollon F, Dignass A, Annesse V, et al. 3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016: Part 1: Diagnosis and Medical Management. *J Crohns Colitis*. 2017 Jan; 11(1):3-25. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjw168. Epub 2016 Sep 22.
63. Reinisch W, Reinink AR, Higgins PD. Factors Associated With Poor Outcomes in Adults With Newly Diagnosed Ulcerative Colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015 Apr; 13(4):635-42. doi: 10.1016/j.cgh.2014.03.037. Epub 2014 Jun 2.
64. Feuerstein JD, Isaacs KL, Schneider Y, et al; American Gastroenterological Association Institute Clinical Guidelines Committee. AGA Clinical Practice Guidelines on the Management of Moderate to Severe Ulcerative Colitis. *Gastroenterology*. 2020 Apr;158(5):1450-61. doi: 10.1053/j.gastro.2020.01.006. Epub 2020 Jan 13.
65. Dias CC, Rodrigues PP, da Costa-Pereira A, et al. Clinical predictors of colectomy in patients with ulcerative colitis: systematic review and meta-analysis of cohort studies. *J Crohns Colitis*. 2015 Feb;9(2): 156-63. doi: 10.1093/ecco-jcc/jju016.
66. Ивашкин ВТ, Шелыгин ЮА, Белоусова ЕА и др. Проект клинических рекомендаций по диагностике и лечению язвенного колита. Колопроктология. 2019;18(4):7-36.
- [Ivashkin VT, Shelygin YuA, Belousova EA, et al. Draft clinical recommendations for the diagnosis and treatment of ulcerative colitis. *Koloproktologiya*. 2019;18(4):7-36. (In Russ.)].
67. Peyrin-Biroulet L, Sandborn W, Sands BE, et al. Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease (STRIDE): determining therapeutic goals for treat-to-target. *Am J Gastroenterol*. 2015 Sep; 110(9):1324-38. doi: 10.1038/ajg.2015.233. Epub 2015 Aug 25.
68. Coates L, Lubrano E, Perrotta F, et al. What Should Be the Primary Target of «Treat to Target» in Psoriatic Arthritis? *J Rheumatol*. 2019 Jan;46(1):38-42. doi: 10.3899/jrheum.180267. Epub 2018 Sep 15.
69. Mahil SK, Wilson N, Dand N, et al. Psoriasis treat to target: defining outcomes in psoriasis using data from a real-world, population-based cohort study (the British Association of Dermatologists Biologics and Immunomodulators Register, BADBIR). *Br J Dermatol*. 2020 May;182(5):1158-66. doi: 10.1111/bjd.18333. Epub 2019 Sep 10.
70. Takeshita J. Taking aim at identifying treatment targets for psoriasis. *Br J Dermatol*. 2020 May;182(5):1075-76. doi: 10.1111/bjd.18635.
71. Saber T, Renard G, Lynch B, et al. Remission in psoriatic arthritis: is it possible and how can it be predicted? *Arthritis Res Ther*. 2010;12(3):R94. doi: 10.1186/ar3021. Epub 2010 May 18.
72. Smolen JS, Schols M, Braun J, et al. Treating axial spondyloarthritis and peripheral spondyloarthritis, especially psoriatic arthritis, to target: 2017 update of recommendations by an international task force. *Ann Rheum Dis*. 2018 Jan;77(1):3-17. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211734. Epub 2017 Jul 6.
73. Kavanaugh A, van der Heijde D, Beutler A, et al. Radiographic progression of patients with Psoriatic Arthritis Who achieve Minimal disease activity in response to Golimumab therapy: results through 5 years of a Randomized, Placebo-Controlled Study. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2016 Feb;68(2): 267-74. doi: 10.1002/acr.22576.
74. Mease PJ, Kavanaugh A, Coates LC, et al. Prediction and benefits of minimal disease activity in patients with psoriatic arthritis and active skin disease in the ADEPT trial. *RMD Open*. 2017 Jul 18;3(1):e000415. doi: 10.1136/rmdopen-2016-000415. eCollection 2017.
75. Coates LC, Mease PJ, Gossec L, et al. Minimal disease activity among active psoriatic arthritis patients treated with Secukinumab: 2-year results from a multicenter, randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled phase III study. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2018 Oct;70(10): 1529-35. doi: 10.1002/acr.23537. Epub 2018 Sep 1.
76. Van Mens LJ, de Jong HM, Fluri I, et al. Achieving remission in psoriatic arthritis by early initiation of TNF inhibition: a double-blind, randomised, placebo-controlled trial of golimumab plus methotrexate versus placebo plus methotrexate. *Ann Rheum Dis*. 2019 May; 78(5):610-16. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-214746. Epub 2019 Feb 26.
77. Коротаева ТВ, Логинова ЕЮ, Гетия ТС, Насонов ЕЛ. Результаты применения стратегии «Лечение до достижения цели» у больных ранним псориатическим артритом через 1 год после начала терапии: данные исследования РЕМАРКА. Терапевтический архив. 2018;90(5):22-9.
- [Korotaeva TV, Loginova EYu, Getiya TS, Nasonov EL. Results of the «Treat to target» strategy in patients with early psoriatic arthritis 1 year after the start of therapy: data from the REMARKA study. *Terapevticheskii arkhiv*. 2018;90(5):22-9. (In Russ.)].
78. Gulliver W, Lynde C, Dutz JP, et al. Think beyond the skin: 2014 Canadian expert opinion paper on treating to target in plaque psoriasis. *J Cutan Med Surg*. 2015 Jan-

- Feb;19(1):22-7. doi:10.2310/7750.2014.13151. Epub 2015 Jan 1.
79. <http://cr.rosminzdrav.ru/schema.html?id=866#/text>
80. Carretero G, Puig L, Carrascosa JM, et al. Redefining the therapeutic objective in psoriatic patients candidates for biological therapy. *J Dermatolog Treat*. 2018 Jun;29(4):334-46. doi: 10.1080/09546634.2017.1395794. Epub 2017 Nov 21.
81. Papp K, Gulliver W, Lynde C, et al. Canadian guidelines for the management of plaque psoriasis: overview. *J Cutan Med Surg*. Jul-Aug 2011;15(4):210-9. doi: 10.2310/7750.2011.10066.
82. Mrowietz U, Kragballe K, Reich K, et al. Definition of treatment goals for moderate to severe psoriasis: a European consensus. *Arch Dermatol Res*. 2011 Jan;303(1):1-10. doi: 10.1007/s00403-010-1080-1. Epub 2010 Sep 21.
83. Baker C, Mack A, Cooper A, et al. Treatment goals for moderate to severe psoriasis: an Australian consensus. *Australas J Dermatol*. 2013 May;54(2):148-54.
84. Puig L, Carrascosa JM, Carretero G, et al. Spanish evidence-based guidelines on the treatment of psoriasis with biologic agents, 2013. Part 1: on efficacy and choice of treatment. Spanish Psoriasis Group of the Spanish Academy of Dermatology and Venereology. *Actas Dermosifiliogr*. 2013 Oct;104(8):694-709. doi: 10.1016/j.adengl.2013.04.013. Epub 2013 Sep 7.
85. Smith CH, Jabbar-Lopez ZK, Yiu ZZ, et al. British Association of Dermatologists guidelines for biologic therapy for psoriasis 2017. *Br J Dermatol*. 2017 Sep;177(3):628-36. doi: 10.1111/bjd.15665.
86. Amatore F. French guidelines on the use of systemic treatments for moderate-to-severe psoriasis in adults. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2019 Mar;33(3):464-83. doi: 10.1111/jdv.15340. Epub 2019 Feb 22.
87. Gossec L, McGonagle D, Korotaeva T, et al. Minimal Disease Activity as a Treatment Target in Psoriatic Arthritis: A Review of the Literature. *J Rheumatol*. 2018;45(1):6-13. doi:10.3899/jrheum.170449. Epub 2017 Nov 15.
88. Allen PB, Olivera P, Emery P, et al. Review article: moving towards common therapeutic goals in Crohn's disease and rheumatoid arthritis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017 Apr;45(8):1058-72. doi: 10.1111/apt.13995. Epub 2017 Mar 1.
89. Rubin DT, Ananthakrishnan AN, Siegel CA, et al. ACG Clinical Guideline: Ulcerative Colitis in Adults. *Am J Gastroenterol*. 2019 Mar;114(3):384-413. doi: 10.14309/ajg.000000000000152.
90. Danese S, Allez M, van Bodegraven AA, et al. Unmet Medical Needs in Ulcerative Colitis: An Expert Group Consensus. *Dig Dis*. 2019;37(4):266-83. doi: 10.1159/000496739. Epub 2019 Feb 6.
91. Ungaro R, Colombel JF, Lissos T, et al. A Treat-to-Target Update in Ulcerative Colitis: A Systematic Review. *Am J Gastroenterol*. 2019 Jun;114(6):874-83. doi: 10.14309/ajg.000000000000183.
92. Schoels MM, Landesmann U, Alasti F, et al. Early response to therapy predicts 6-month and 1-year disease activity outcomes in psoriatic arthritis patients. *Rheumatology (Oxford)*. 2018 Jun 1;57(6):969-76. doi: 10.1093/rheumatology/key004.
93. Khanna R, Bressler B, Levesque BG, et al. Early combined immunosuppression for the management of Crohn's disease (REACT): a cluster randomised controlled trial. *Lancet*. 2015 Nov 7;386(10006):1825-34. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00068-9. Epub 2015 Sep 3.
94. 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 Rheumatol*. 2016 May;68(5):1060-71. doi: 10.1002/art.39573. Epub 2016 Mar 23.
95. Schoels M, Landesmann U, Alasti F, et al. Early response to therapy predicts 6-month and 1-year disease activity outcomes in psoriatic arthritis patients. *Rheumatology (Oxford)*. 2018 Jun 1;57(6):969-76. doi: 10.1093/rheumatology/key004.
96. Thompson W, Arguez C. Early biologic treatment versus conventional treatment for the management of Crohn's Disease: A review of comparative clinical effectiveness and cost-effectiveness. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2019 Feb 13.
97. Ивашкин ВТ, Шелыгин ЮА, Абдуганиева ДИ и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению болезни Крона у взрослых (проект). Колопроктология. 2020;19(2):8-38.
- [Ivashkin VT, Shelygin YuA, Abdulganieva DI, et al. Clinical recommendations for the diagnosis and treatment of Crohn's disease in adults (project). *Koloproktologiya*. 2020;19(2):8-38. (In Russ.)].
98. Ko CW, Singh S, Feuerstein JD, et al.; American Gastroenterological Association Institute Clinical Guidelines Committee. AGA Clinical Practice Guidelines on the Management of Mild-to-Moderate Ulcerative Colitis. *Gastroenterology*. 2019 Feb;156(3):748-64.
99. Singh S, Kalb RE, de Jong EM, et al. Effect of Age of Onset of Psoriasis on Clinical Outcomes with Systemic Treatment in the Psoriasis Longitudinal Assessment and Registry (PSOLAR). *Am J Clin Dermatol*. 2018 Dec;19(6):879-86. doi: 10.1007/s40257-018-0388-z.
100. Коротаева ТВ, Логинова ЕЮ, Каратеев ДЕ и др. Стратегия «Лечение до достижения цели» при раннем псориазическом артрите (предварительные результаты исследования РЕМАРКА). Научно-практическая ревматология. 2014;52(4):376-80.
- [Korotaeva TV, Loginova EYu, Karateev DE, et al. Treat-to-target strategy for early psoriatic arthritis (Preliminary results of the REMARCA study). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(4):376-380. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-376-380.
101. Loginova EY, Korotaeva TV, Koltakova A, Gubar E. SAT0384. Comparative analysis of frequency and timing of minimal disease activity (MDA) attainment in early and long-term psoriatic arthritis (PSA) patients (PTS) after biological (B) dmards treatment initiation in clinical practice: russian PSA Ann Rheum Dis. 2019;78(Suppl 2):1276_registry (RU-PSART) data.
102. Shergill A, Terdiman J. Controversies in the treatment of Crohn's disease: The case for an accelerated step-up treatment approach. *World J Gastroenterol*. 2008 May 7;14(17):2670-7. doi: 10.3748/wjg.14.2670.
103. Pappu R, Ramirez-Carrozzi V, Ota N, et al. The IL-17 family cytokines in immunity and disease. *J Clin Immunol*. 2010 Mar;30(2):185-95. doi: 10.1007/s10875-010-9369-6. Epub 2010 Feb 23.
104. Круглова ЛС, Львов АН, Каграманова АВ, Князев ОВ. Псориаз и воспалительные заболевания кишечника: пути патогенеза и вопросы выбора генно-инженерных препаратов (обзор литературы). Альманах клинической медицины. 2019;47(6):568-78.
- [Kruglova LS, Lvov AN, Kagramanova AV, Knyazev OV. Psoriasis and inflammatory bowel diseases: pathogenesis and selection of genetically engineered drugs (literature review). *Al'manakh klinicheskoi meditsiny*. 2019;47(6):568-78. (In Russ.)].
105. Hindryckx P, Novak G, Bonovas S, et al. Infection Risk With Biologic Therapy in Patients With Inflammatory Bowel Disease. *Clin Pharmacol Ther*. 2017 Oct;102(4):633-41. doi: 10.1002/cpt.791. Epub 2017 Aug 16.
106. Papa Papamichael K, Mantzaris GJ, Peyrin-Biroulet L. A safety assessment of anti-tumor necrosis factor alpha therapy for treatment of Crohn's disease. *Expert Opin Drug Saf*. 2016;15(4):493-501. doi: 10.1517/14740338.2016.1145653. Epub 2016 Feb 19.
107. Click B, Regueiro M. Managing Risks with Biologics. *Curr Gastroenterol Rep*. 2019 Jan 11;21(2):1. doi: 10.1007/s11894-019-0669-6.
108. Kimball AB, Leonardi C, Stahle M, et al. Demography, baseline disease characteristics and treatment history of patients with psoriasis enrolled in a multicentre, prospective, disease-based registry (PSOLAR). *Br J Dermatol*. 2014 Jul;171(1):137-47. doi: 10.1111/bjd.13013. Epub 2014 Jul 16.
109. Papp K, Gottlieb AB, Naldi L, et al. Safety Surveillance for Ustekinumab and Other Psoriasis Treatments From the Psoriasis Longitudinal Assessment and

- Registry (PSOLAR). *J Drugs Dermatol*. 2015 Jul;14(7):706-14.
110. Vilarrasa E, Notario J, Bordas X, et al. ORBIT (Outcome and Retention Rate of Biologic Treatments for Psoriasis): A retrospective observational study on biologic drug survival in daily practice. *J Am Acad Dermatol*. 2016 Jun;74(6):1066-72. doi: 10.1016/j.jaad.2016.01.037. Epub 2016 Mar 19.
111. Iskandar IY, Ashcroft DM, Warren RB, et al. Demographics and disease characteristics of patients with psoriasis enrolled in the British Association of Dermatologists Biologic Interventions Register. *Br J Dermatol*. 2015 Aug;173(2):510-8. doi: 10.1111/bjd.13908. Epub 2015 Jul 6.
112. Van den Reek JM, Zweegers J, Kievit W, et al. 'Happy' drug survival of adalimumab, etanercept and ustekinumab in psoriasis in daily practice care: results from the BioCAPTURE network. *Br J Dermatol*. 2014 Nov;171(5):1189-96. doi: 10.1111/bjd.13087. Epub 2014 Oct 3.
113. Gniadecki R, Kragballe K, Dam TN, Skov L. Comparison of drug survival rates for adalimumab, etanercept and infliximab in patients with psoriasis vulgaris. *Br J Dermatol*. 2011 May;164(5):1091-6. doi: 10.1111/j.1365-2133.2011.10213.x. Epub 2011 Apr 11.
114. Egeberg A, Ottosen MB, Gniadecki R, et al. Safety, efficacy and drug survival of biologics and biosimilars for moderate-to-severe plaque psoriasis. *Br J Dermatol*. 2018 Feb;178(2):509-519. doi: 10.1111/bjd.16102
115. Lunder T, Zorko MS, Kolar NK, et al. Drug survival of biological therapy is showing class effect: updated results from Slovenian National Registry of psoriasis. *Int J Dermatol*. 2019 Jun;58(6):631-41.
116. Ko Y. Presentation at ECCO 2020. P361.
117. Savage L, Goodfield M, Horton L, et al. Regression of Peripheral Subclinical Entesopathy in Therapy – Naive Patients Treated With Ustekinumab for Moderate – to – Severe Chronic Plaque Psoriasis: A Fifty-Two-Week, Prospective, Open-Label Feasibility Study. *Arthritis Rheumatol*. 2019 Apr;71(4):626-31. doi: 10.1002/art.40778. Epub 2019 Mar 4
118. Kampylafka E, Simon D, d'Oliveira I, et al. Disease interception with interleukin-17 inhibition in high-risk psoriasis patients with subclinical joint inflammation-data from the prospective IVEPSA study. *Arthritis Res Ther*. 2019 Jul 26;21(1):178. doi: 10.1186/s13075-019-1957-0.
119. Amin M, No DJ, Egeberg A, Wu JJ. Choosing First-Line Biologic Treatment for Moderate-to-Severe Psoriasis: What Does the Evidence Say? *Am J Clin Dermatol*. 2018 Feb;19(1):1-13. doi: 10.1007/s40257-017-0328-3.
120. Whitlock SM, Enos CW, Armstrong AW, et al. Management of psoriasis in patients with inflammatory bowel disease: From the Medical Board of the National Psoriasis Foundation. *J Am Acad Dermatol*. 2018 Feb;78(2):383-394. doi: 10.1016/j.jaad.2017.06.043.
121. Varu A, Wilson FR, Dyrda P, et al. Treatment sequence network meta-analysis in Crohn's disease: a methodological case study. *Curr Med Res Opin*. 2019 May;35(5):733-56. doi: 10.1080/03007995.2019.1580094. Epub 2019 Mar 20.
122. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Стелара. Министерство здравоохранения Российской Федерации ЛСР-006465/09-23.04.2020, ЛП-005728-24.05.2020. [Instructions for medical use of the drug Stelara. Ministry of health of the Russian Federation LSR-006465/09-23.04.2020, LP-005728-24.05.2020].
123. Dures E, Taylor J, Shepperd S, et al. Mixed methods study of clinicians' perspectives on barriers to implementation of treat to target in psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2020 Aug;79(8):1031-36. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217301. Epub 2020 May 18.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

13.07.2020/26.08.2020/29.08.2020

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.

Абдулганиева Д.И. <https://orcid.org/0000-0001-7069-2725>

Бакулев А.Л. <https://orcid.org/0000-0002-1450-4942>

Белоусова Е.А. <https://orcid.org/0000-0003-4523-3337>

Веселов А.В. <https://orcid.org/0000-0003-3115-1787>

Коротаева Т.В. <https://orcid.org/0000-0003-0579-1131>

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

Логинова Е.Ю. <https://orcid.org/0000-0001-6875-4552>

Соколовский Е.В. <https://orcid.org/0000-0001-7610-6061>

Хобейш М.М. <https://orcid.org/0000-0001-8670-7223>

Шапина М.В. <https://orcid.org/0000-0003-1172-6221>

Клинический статус и трудоспособность пациентов, включенных в Общероссийский регистр пациентов с псориатическим артритом

Логинова Е.Ю.¹, Коротаева Т.В.¹, Корсакова Ю.Л.¹, Губарь Е.Е.¹, Тремаскина П.О.¹,
Василенко Е.А.², Кушнир И.Н.³, Патрикеева И.М.⁴, Кудишина С.С.⁵,
Шестерня П.А.⁶, Петров А.В.⁷, Кузнецова Н.А.⁸, Насонов Е.Л.^{1,9}

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва; ²ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург; ³ГБУЗ КО «Кемеровская областная клиническая больница им. С.В. Беляева», Кемерово;

⁴ГБУЗ Тюменской области «Областная клиническая больница №1», Тюмень; ⁵ГБУЗ «Владивостокская клиническая больница №2», Владивосток; ⁶ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, Красноярск; ⁷ГБУЗ РК «Республиканская клиническая больница им. Н.А. Семашко», Симферополь; ⁸МАУЗ «Городская клиническая больница №40», Екатеринбург; ⁹ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет

им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

¹Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; ²Россия, 191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41;

³Россия, 650000, Кемерово, Октябрьский проспект, 22; ⁴Россия, 625023, Тюмень, ул. Котовского, 55;

⁵Россия, 690105, Владивосток, ул. Русская, 57; ⁶Россия, 660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1;

⁷Россия, 295017, Симферополь, ул. Киевская, 69; ⁸Россия, 620102, Екатеринбург, ул. Волгоградская, 189;

⁹Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

Цель исследования — изучить клинические характеристики ПсА и трудоспособность пациентов, включенных в Общероссийский регистр ПсА.

Пациенты и методы. В исследование вошли 614 пациентов с ПсА в возрасте 19–84 лет из 39 субъектов Российской Федерации, наблюдающихся в Общероссийском регистре ПсА. На основании оценки демографических данных, спектра коморбидных заболеваний, степени активности основного заболевания по индексам DAPSA и DAS28 у пациентов проанализированы клинические, функциональные и социальные показатели. Изучены сведения о занятости и трудоспособности, наличии инвалидности с оценкой ее группы. Состояние здоровья пациентов, наличие и выраженность функциональных нарушений анализировали с помощью опросника HAQ, производительность труда — с помощью опросника WPAI-SHP с расчетом следующих параметров: абсентеизма, презентеизма, общего снижения производительности труда и нарушений повседневной функциональной активности.

Результаты и обсуждение. Как показал анализ Общероссийского регистра пациентов с ПсА, большинство из них были трудоспособного возраста (от 30 до 59 лет), 48,4% имели сопутствующие заболевания. Данные о динамике индекса DAPSA получены у 349 пациентов, у которых зарегистрированы в основном умеренная (34,7%) или высокая (42,7%) активность заболевания, множественные дактилиты и энтезиты, ограничения функции суставов. В регистре отражены сведения о социальном статусе 521 пациента: 61,2% работали, 22,1% не работали, 15,2% были пенсионерами и 1,5% — учащимися. Более трети (37,1%) больных ПсА имели инвалидность, преимущественно III группы. Динамика индекса HAQ оценена у 326 больных: минимальные функциональные нарушения отмечались в 36% случаев, умеренные — в 26,4%, выраженные — в 3,7%. Абсентеизм определялся менее чем у трети больных ПсА, презентеизм — примерно у половины, общее снижение производительности труда — более чем у 60%, а нарушения повседневной активности — у 68,8%. Установлено наличие статистически значимых прямых корреляций умеренной силы между показателями активности ПсА (DAPSA и DAS28) и уровнем нарушения трудоспособности пациентов, в большей степени это касалось общего снижения производительности труда и снижения повседневной активности.

Заключение. Полученные данные реальной клинической практики свидетельствуют о том, что у половины больных ПсА имелась высокая активность болезни, а у трети — серьезные функциональные нарушения, которые привели к снижению качества жизни и инвалидизации. Общее снижение производительности труда и повседневной активности, выявленное более чем у половины больных, ассоциировалось с высокой активностью ПсА. Динамическое наблюдение в Общероссийском регистре пациентов с ПсА, регулярная противовоспалительная терапия базисными противовоспалительными препаратами и генно-инженерными биологическими препаратами позволяют улучшить клинический и функциональный статус, а следовательно, и трудоспособность больных ПсА.

Ключевые слова: псориатический артрит; регистр; функциональные нарушения; качество жизни; трудоспособность; абсентеизм; презентеизм.

Контакты: Елена Юрьевна Логинова; eyloginova@mail.ru

Для ссылки: Логинова ЕЮ, Коротаева ТВ, Корсакова ЮЛ и др. Клинический статус и трудоспособность пациентов, включенных в Общероссийский регистр пациентов с псориатическим артритом. Современная ревматология. 2020;14(3):19–26. DOI: 10.14412/1996-7012-2020-3-19-26

The clinical status and working capacity in patients included in the All-Russian Psoriatic Arthritis Registry

Loginova E.Yu.¹, Korotaeva T.V.¹, Korsakova Yu.L.¹, Gubar E.E.¹, Tremaskina P.O.¹, Vasilenko E.A.², Kushnir I.N.³, Patkikeeva I.M.⁴, Kudishina S.S.⁵, Shesternya P.A.⁶, Petrov A.V.⁷, Kuznetsova N.A.⁸, Nasonov E.L.^{1,9}

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow; ²I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg; ³S.V. Belyaev Kemerovo Regional Clinical Hospital, Kemerovo; ⁴Tyumen Regional Clinical Hospital One, Tyumen; ⁵Vladivostok Clinical Hospital Two, Vladivostok; ⁶Prof. V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Ministry of Health of Russia, Krasnoyarsk; ⁷N.A. Semashko Republican Clinical Hospital, Simferopol; ⁸City Clinical Hospital Forty, Yekaterinburg; ⁹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow
¹34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia; ²41, Kirochnaya St., Saint Petersburg 191015, Russia; ³22, Oktyabrsky Prospect, Kemerovo 650000, Russia; ⁴55, Kotovsky St., Tyumen 625023, Russia; ⁵57, Russkaya St., Vladivostok 690105, Russia; ⁶1, Partisan Zheleznyak St, Krasnoyarsk 660022, Russia; ⁷69, Kievskaya St., Simferopol 295017, Russia; ⁸189, Volgogradskaya St., Yekaterinburg 620102, Russia; ⁹8, Trubetskaya St., Build. 2, Moscow 119991, Russia

Objective: to study the clinical characteristics of PsA and working capacity in patients included in the All-Russian PsA Registry.

Patients and methods. The investigation enrolled 614 patients aged 19–84 years with psoriasis from 39 subjects the Russian Federation, who were followed up in the All-Russian PsA Registry. On the basis of the assessment of demographic data, the spectrum of comorbidities, the degree of activity of the underlying disease according to Disease Activity Index for PsA (DAPSA) and Disease Activity in 28 joints (DAS28), clinical, functional, and social indicators were analyzed in the patients. The investigators studied information on the patients employment, working capacity, and disability, by assessing the group of the latter. The health status and the presence and severity of functional impairment in the patients were analyzed using the Health Assessment Questionnaire (HAQ), while their working efficiency was estimated according to the Workers Productivity and Activity Impairment Questionnaire: Specific Health Problem (WPAI-SHP questionnaire), by calculating the following parameters: absenteeism, presenteeism, an overall decrease in labor productivity, and impairment in daily functional activity.

Results and discussion. The analysis of the All-Russian PsA Registry showed that most of them were of working age (30 to 59 years); 48.4% had concomitant diseases. Data on DAPSA changes were obtained in 349 patients, who were recorded to have mainly moderate (34.7%) or high (42.7%) disease activity, multiple dactylitides and enthesitides, and limited joint function. The registry reflects information on the social status of 521 patients: employed (61.2%) and unemployed (22.1%) persons, pensioners (15.2%), and students (1.5%). More than one third (37.1%) of patients with PsA had disability, mainly of Group III. The changes in the HAQ disability index were assessed in 326 patients; mild, moderate, and severe functional impairments were observed in 36, 26.4, and 3.7%, respectively. Absenteeism was detected in less than one third of patients with PsA, presenteeism was found in about half; there was an overall decrease in labor productivity in more than 60% and daily activity impairment in 68.8%. Statistically significant direct moderate correlations were established between the indicators of PsA activity (DAPSA and DAS28) and the level of productivity impairment in the patients; this was mostly related to an overall decline in labor productivity and to a decrease in daily activity.

Conclusion. The data obtained from real clinical practice suggest that half of the PsA patients had high disease activity and a third had severe functional impairment, which led to a lower quality of life and to disability. The overall decrease in labor productivity and daily activity, which was detected in more than half of the patients, was associated with high PsA activity. The follow-up in the All-Russian PsA Registry, regular anti-inflammatory therapy with disease-modifying antirheumatic drugs and biological agents can improve the clinical and functional status and, consequently, working capacity in patients with PsA.

Keywords: psoriatic arthritis; registry; functional impairment; quality of life; working capacity; absenteeism; presenteeism.

Contact: Elena Yuryevna Loginova; eyloginova@mail.ru

For reference: Loginova EYu, Korotaeva TV, Korsakova YuL, et al. The clinical status and working capacity in patients included in the All-Russian Psoriatic Arthritis Registry. *Sovremennaya Revmatologiya*=*Modern Rheumatology Journal*. 2020;14(3):19–26.
DOI: 10/14412/1996-7012-2020-3-19-26

Псориатический артрит (ПсА) — хроническое воспалительное заболевание опорно-двигательного аппарата, ассоциированное с псориазом и характеризующееся выраженной клинической гетерогенностью с преимущественным поражением суставов, позвоночника и энтезисов. Как и другие ревматические заболевания, ПсА имеет неуклонно прогрессирующее течение, что со временем приводит к нарушению функциональных способностей и ухудшению качества жизни больных, а наличие хронического дерматоза усиливает негативное влияние болезни на их психологическое состояние и социальную адаптацию [1–3]. Кроме того, у пациентов с ПсА по сравнению с общей популяцией по-

вышен риск развития коморбидной патологии, особенно сердечно-сосудистых заболеваний [4, 5].

Совокупность функциональных и психологических нарушений при ПсА оказывает негативное влияние на трудоспособность, степень потери которой коррелирует как с выраженностью функциональных ограничений, так и с активностью болезни [6].

Влияние любого ревматического заболевания на трудоспособность может быть охарактеризовано такими показателями, как *абсентеизм* — отсутствие на рабочем месте, *презентеизм* — присутствие на рабочем месте, но со сниженной производительностью труда и вынужденным уменьшением

степени занятости работника (переход на сокращенный рабочий день) либо уходом с работы [7, 8]. В ряде зарубежных исследований показано, что при ПсА отмечаются высокий уровень безработицы и прогулов, а также снижение производительности труда [9].

Таким образом, отрицательное влияние ПсА на производительность труда приводит к значительным социально-экономическим последствиям [10] и является актуальной проблемой здравоохранения, для решения которой необходима разработка и совершенствование лечебно-диагностических мероприятий и организационных подходов к ведению таких пациентов.

Цель исследования — изучить клинические характеристики ПсА и трудоспособность пациентов, включенных в Общероссийский регистр ПсА.

Пациенты и методы. В настоящее время в Общероссийский регистр пациентов с ПсА, созданный на базе ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» в 2016–2019 гг., включено 614 больных в возрасте 19–84 лет из 39 субъектов Российской Федерации, подписавших информированное согласие на обработку персональных данных, а также сведений, составляющих врачебную тайну. Информационная система представляет собой популяционный регистр, позволяющий осуществлять учет и мониторинг пациентов с ПсА, проживающих в регионах обслуживания медицинской организацией, в течение срока диспансерного наблюдения.

Информация в электронную базу данных вносится врачом, который является участником регистра, проводит проспективный сбор сведений из медицинской документации пациентов и заполняет электронную индивидуальную карту больного (е-ИРК). Обновление информации о каждом внесенном в базу данных пациенте осуществляется не реже 1 раза в 6 мес.

В настоящей работе проанализированы клинические характеристики, показатели трудоспособности (в том числе стойкой нетрудоспособности), функционального статуса у больных ПсА и динамика отдельных показателей через 1 год наблюдения. Оценивали распределение пациентов по полу, возрасту, наличию и спектр коморбидных заболеваний, активность ПсА по индексам DAPSA (Disease Activity In Psoriatic Arthritis) и DAS28, число пальцев с дактилитом и количество пораженных энтезисов.

Состояние здоровья пациентов, наличие и выраженность функциональных нарушений оценивали с помощью индекса HAQ (Health Assessment Questionnaire) [11].

Изучение производительности труда и повседневной активности проводили по опроснику WPAI-SHP (Work Productivity and Activity Impairment Specific Health Problem) [12, 13]. На основании заполненной анкеты рассчитывали следующие параметры: абсентеизм, презентеизм, общее снижение производительности труда и повседневной активности пациентов. Показатели вычисляли в процентах, из них первые три — только для пациентов, работающих по найму. Абсентеизм оцени-

вался как отношение количества часов, пропущенных по болезни, к сумме количества часов, пропущенных по болезни и фактически отработанных. Презентеизм определяли непосредственно по ответу пациента на вопрос, в котором он давал субъективную оценку влияния болезни на трудоспособность в течение последних 7 дней. Общее снижение производительности труда вычисляли путем суммирования результата абсентеизма и презентеизма.

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием программного обеспечения Statistica 10 (Statsoft Inc., США) и Microsoft Excel 2016. Непрерывные количественные показатели были представлены в виде среднего значения и стандартной ошибки среднего, для дискретных показателей было определено абсолютное количество субъектов с данным признаком и рассчитана частота признака в процентах от числа субъектов в соответствующей группе.

Анализ межгрупповых различий частотных показателей выполняли с использованием критерия χ^2 или точного критерия Фишера (при ожидаемых частотах менее 10 в ячейках таблицы 2×2). Пороговое значение статистической значимости нулевой гипотезы составило 0,05.

Поиск взаимосвязи изменений трудоспособности больных ПсА и клинических характеристик заболевания осуществляли с использованием корреляционного анализа с расчетом коэффициентов корреляции Спирмена.

Результаты. Среди 614 пациентов, включенных в исследование, были 331 (53,9%) женщина и 283 (46,1%) мужчины. Медиана возраста пациентов составила 48 лет (мин. — 19 лет, макс. — 84 года), для женщин — 50 лет (мин. — 20 лет, макс. — 84 года), для мужчин — 42 года (мин. — 19 лет, макс. — 82 года).

Распределение пациентов по возрастным группам представлено в табл. 1. Как видно из этой таблицы, среди мужчин преобладали лица молодого возраста, больше всего их было в возрастной группе 30–39 лет (31,8%), тогда как среди женщин — лица среднего возраста 50–59 лет (27,9%). Доля мужчин и женщин в возрастных группах 60–69, 70–79 и 80–89 лет была примерно равной.

Таблица 1. Распределение больных ПсА по полу и возрасту
Table 1. Distribution of PsA patients by sex and age

Возрастная группа, годы	Мужчины (n=283)		Женщины (n=331)		p
	абс.	%	абс.	%	
18–29	27	9,5	16	4,8	<0,05
30–39	90	31,8	62	18,7	<0,05
40–49	71	25,1	80	24,2	
50–59	46	16,2	92	27,9	<0,05
60–69	41	14,5	65	19,6	
70–79	7	2,5	15	4,5	
80–89	1	0,4	1	0,3	

Длительность ПсА оценена у 585 (95,3%) из 614 пациентов, включенных в регистр, ее медиана составила 6,8 года [0,1; 49,7].

У 297 (48,4%) пациентов с ПсА были выявлены различные коморбидные заболевания, среди которых наиболее часто (64,0% случаев) наблюдалась артериальная гипертензия

(см. рисунок). Остальные заболевания выявлялись значительно реже: сахарный диабет — у 14,8%, гиперлипидемия и метаболический синдром — соответственно у 12,5 и 12,1% пациентов.

Исходно (визит 1) дактилит был определен у 171 (27,9%) пациента. У 98 из них оценена его динамика к визиту 2 (табл. 2). На момент визита 2 у 83 (85%) больных дактилит отсутствовал, у остальных отмечалось уменьшение выраженности его клинических проявлений.

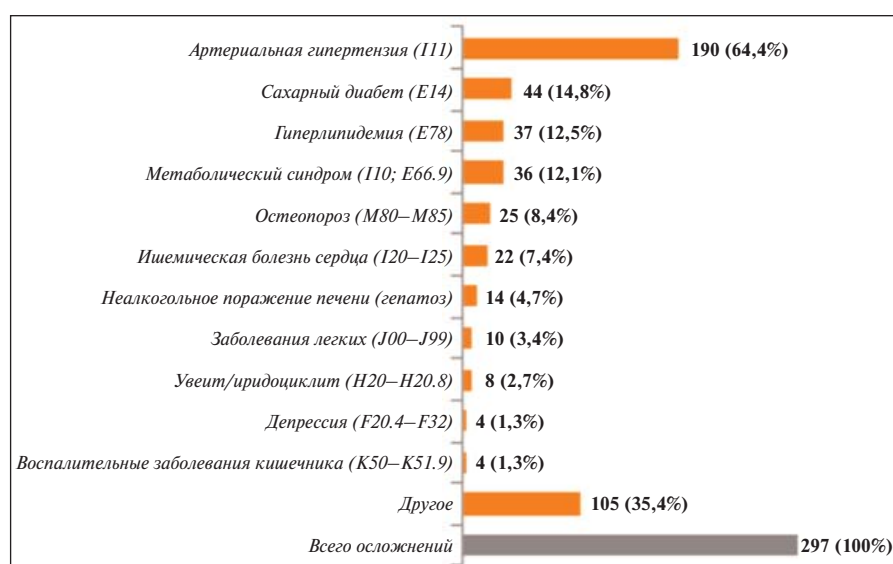
В соответствии с данными регистра поражение энтезисов выявлено почти у трети больных ПсА, т. е. у 167 (31,9%) из 523, у которых имелись сведения об их наличии или отсутствии. При этом боль в одном энтезисе испытывали 65 (12,4%) пациентов, в двух — 48 (9,2%), в трех — 26 (5,0%), в четырех — 20 (3,8%), в пяти и шести — по 4 (0,76%) соответственно.

Данные о динамике индекса DAPSA имелись у 349 пациентов (табл. 3). К визиту 2 ремиссии по индексу DAPSA достигли 74 (21,2%) пациента, что было статистически значимо больше ($p < 0,05$) по сравнению с исходными данными. Позитивный сдвиг был отмечен и в отношении числа больных с высокой активностью ПсА: за анализируемый период их стало меньше практически в 3,5 раза. Статистически значимых различий в динамике количества пациентов с умеренной и низкой активностью не получено.

Положительная динамика достигалась на фоне терапии, коррекцию которой проводили с учетом выраженности клинических проявлений ПсА всем нуждающимся в этом пациентам, включаемым в регистр. Анализ лечения, которое больные ПсА получают в реальной клинической практике, продемонстрировал, что из 590 пациентов базисные противовоспалительные препараты (БПВП) используют 457 (77,5%), в основном метотрексат (83%). Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) и глюкокортикоиды (ГК) получают 352 (60%) и 52 (8,8%) больных соответственно. Генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) назначены 184 (31,2%) больным: ингибиторы фактора некроза опухоли α (иФНО α) — 115 (62,5%), ингибиторы интерлейкина (ИЛ) 12/23 (устекинумаб) — 44 (24%), ингибитор ИЛ17A (секукинумаб) — 24 (13%), анти В-клеточный препарат (ритуксимаб) — 1 (0,5%). Таргетные БПВП, ингибиторы янус-киназ (тофацитиниб) принимают 38 (8,3%) пациентов. Более подробный анализ влияния терапии на динамику различных показателей ПсА будет представлен позже.

В регистр внесены сведения о социальном статусе 521 пациента с ПсА. Большинство (61,2%) из них имеют оплачиваемую работу, 115 (22,1%) не работают, 79 (15,2%) являются пенсионерами и 8 (1,5%) — учащимися.

Данные о наличии или отсутствии инвалидности были представлены у 440 пациентов. Как видно из табл. 4, более чем у трети больных ПсА имелось стойкое снижение трудоспособности.



Частота коморбидных заболеваний (указан класс по МКБ-10) у пациентов, включенных в регистр

The incidence of comorbidities (indicating the ICD-10 class) in patients included in the Registry

Таблица 2. Динамика дактилита у больных ПсА (n=98)
Table 2. Dactylitis dynamics in PsA patients (n = 98)

Число пораженных пальцев	Визит 1		Визит 2	
	n	%	n	%
1	30	30,6	6	6,1*
2	32	32,7	5	5,1*
3	17	17,3	1	1,0*
4	19	19,4	3	3,1*

Примечание. Здесь и в табл. 3, 6: звездочка — различия статистически значимы ($p < 0,05$) по сравнению с соответствующим показателем на момент визита 1.

Note. Here and in Tables 3 and 6; asterisk: the differences are statistically significant ($p < 0,05$) compared to the corresponding indicator at Visit 1.

Таблица 3. Динамика активности заболевания по индексу DAPSA (n=349)
Table 3. Disease activity dynamics according to DAPSA (n=349)

Активность ПсА	Визит 1		Визит 2	
	n	%	n	%
Ремиссия	13	3,7	74	21,2*
Низкая	66	18,9	134	38,4
Умеренная	121	34,7	98	28,1
Высокая	149	42,7	43	12,3*

Опросник WPAI-SHP для оценки уровня трудоспособности и нарушения повседневной деятельности на момент визита 1 заполнили 455 пациентов с ПсА, среди которых 240 (53%) работали, средний возраст — 42,5 года. При анализе данных опросника WPAI-SHP (табл. 5) было выявлено, что большинство (71,2%) работающих пациентов присутствовали на рабочем месте в течение всего анализируемого периода (абсентеизм у них равен 0), в то же время 9,6% отсут-

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ / ORIGINAL INVESTIGATIONS

Таблица 4. Распределение больных ПСА в зависимости от наличия инвалидности
Table 4. Distribution of PSA patients according to the presence of disability

Инвалидность	Всего пациентов (n=440)	%
n		
Нет	277	63,0
Имеют инвалидность, в том числе:	163	37,0
группы 2	31	7,0
группы 3	131	29,8
группа неизвестна	1	0,2

ствовали всю рабочую неделю (абсентеизм 100%, или 1), а 19,2% пропустили из-за болезни часть рабочей недели (абсентеизм от 0 до 1), что в сумме составляет 28,8%. Презентеизм имел место у половины (49,6%) работающих пациентов. Общее снижение производительности труда и нарушение повседневной активности выявлены у 60,8 и 68,8% больных соответственно.

Динамика общего состояния здоровья по индексу HAQ была оценена у 326 больных. Установлено, что во время визита 1 у 110 (33,7%) пациентов функциональные нарушения отсутствовали, у 118 (36%) они были минимальными, у 86 (26,4%) — умеренными и у 12 (3,7%) — выраженными (табл. 6). К визиту 2 отмечена положительная динамика:

Таблица 5. Характеристика трудоспособности и повседневной активности у больных ПСА
Table 5. The characteristics of working capacity and daily activity in patients with PSA

Оценка	Абсентеизм (n=240)		Презентеизм (n=240)		Общее снижение производительности труда (n=240)		Нарушения повседневной активности (n=455)	
	n	%	n	%	n	%	n	%
0	171	71,2	121	50,4	94	39,2	142	31,2
0–1	46	19,2	—	—	123	51,2	297	65,3
1	23	9,6	119	49,6	23	9,6	16	3,5

Примечание. 0 — отсутствие показателя; от 0 до 1 — частичное снижение показателя; 1 — наличие показателя.

Note. 0 — the absence of the indicator; 0 to 1 — a partial decrease in the indicator; 1 — the presence of the indicator.

Таблица 6. Динамика значений HAQ (n=326)
Table 6. HSQ changes (n=326)

Функциональные нарушения	Визит 1		Визит 2	
	n	%	n	%
Отсутствуют	110	33,7	172	52,8*
Минимальные	118	36,2	97	29,7
Умеренные	86	26,4	48	14,7*
Выраженные	12	3,7	9	2,8

увеличилось число больных с отсутствием функциональных нарушений и уменьшилась доля лиц с умеренными нарушениями по индексу HAQ ($p<0,001$). Динамика минимальных и выраженных функциональных нарушений также была позитивной, хотя и не достигла статистически значимых величин.

На заключительном этапе работы была определена связь индекса WPAI-SHP с отдельными клиническими показателями и параметрами активности заболевания. Результаты корреляционного анализа представлены в табл. 7. Как видно из этой таблицы, степень связи абсентеизма с отдельными параметрами болезни была статистически значимой,

Таблица 7. Корреляция между индексом WPAI-SHP и клиническими параметрами ПСА
Table 7. Correlation between the index of WPAI-SHP and the clinical parameters of PSA

Показатели активности заболевания	Нарушение трудоспособности			
	абсентеизм	презентеизм	общее снижение производительности труда	снижение повседневной активности
DAPSA	0,160 ($p=0,013$)	0,325 ($p<0,001$)	0,360 ($p<0,001$)	0,466 ($p<0,001$)
ЧБС 68	0,185 ($p=0,004$)	0,283 ($p<0,001$)	0,367 ($p<0,001$)	0,414 ($p<0,001$)
ЧБС 28	0,224 ($p<0,001$)	0,287 ($p<0,001$)	0,411 ($p<0,001$)	0,382 ($p<0,001$)
ЧПС 66	0,136 ($p=0,035$)	0,206 ($p=0,001$)	0,298 ($p<0,001$)	0,405 ($p<0,001$)
DAS 28	0,212 ($p=0,001$)	0,328 ($p<0,001$)	0,405 ($p<0,001$)	0,437 ($p<0,001$)
Индекс HAQ	0,128 ($p=0,048$)	0,279 ($p<0,001$)	0,279 ($p<0,001$)	0,429 ($p<0,001$)
Индекс MDA	0,149 ($p=0,021$)	0,190 ($p=0,003$)	0,236 ($p<0,001$)	0,285 ($p<0,001$)

Примечание. ЧБС — число болезненных суставов; ЧПС — число припухших суставов. MDA (minimal disease activity) — индекс минимальной активности заболевания.

Note. TJC — tender joint count; SJC — swollen joint count; MDA — minimal disease activity.

но слабой, тогда как для презентеизма установлено наличие значимой корреляции умеренной силы с индексами DAPSA и DAS28. Наиболее выраженными были взаимосвязи клинических характеристик ПсА с общим снижением производительности труда и ухудшением повседневной активности. Так, последний параметр в наибольшей степени коррелировал с показателями DAPSA ($R=0,466$; $p<0,001$) и DAS 28 ($R=0,437$; $p<0,001$).

Обсуждение. Медико-социальное значение ПсА и псориаза обусловлено в первую очередь негативным влиянием заболевания на многие аспекты жизни (трудоспособность, качество жизни и эмоциональный статус) как пациентов, так и общества в целом [14]. Экономическое бремя складывается не только из прямых медицинских расходов на лечение псориаза и ПсА, но и из потерь вследствие снижения или стойкой утраты трудоспособности [15]. По данным американского регистра CORRONA [16], негативное влияние болезни на все аспекты жизни при ПсА и аксиальном спондилоартрите сопоставимо или даже больше, чем при ревматоидном артрите (РА), при оценке с помощью опросников, но меньше при использовании индексов активности, разработанных для РА, что требует оптимизации методов лечения и создания более специфичных инструментов контроля его эффективности при спондилоартритах.

Общероссийский регистр пациентов с ПсА позволяет проследить динамику различных показателей (социальных, демографических, медицинских) и, что особенно важно, сопоставить варианты лечения с клинико-функциональной характеристикой пациентов, оценить их трудоспособность в процессе лечения [17].

По данным Общероссийского регистра, большинство пациентов с ПсА были трудоспособного возраста (от 30 до 59 лет), имели умеренную или высокую активность заболевания по индексу DAPSA, признаки воспаления энтезисов, множественные дактилиты и ограничения функции суставов. Из пациентов, у которых были представлены данные о социальном статусе ($n=521$), большинство (61,2%) работали, а более трети (37,1%) имели инвалидность, преимущественно III группы, с правом на работу. Функциональные нарушения по индексу HAQ оценены у 326 больных: минимальные нарушения отмечались в 36% случаев, умеренные — в 26,4%, выраженные — в 3,7%. Таким образом, несмотря на функциональные ограничения, большинство пациентов с ПсА продолжали работать. В связи с этим важным является изучение у них абсентеизма, презентеизма и общего снижения производительности труда.

Имеются лишь отдельные сообщения, посвященные оценке трудоспособности у больных с ПсА. W. Tillett и соавт. [6] у 400 больных ПсА оценили взаимосвязь структурных повреждений и клинической активности заболевания с нарушениями трудоспособности, которые определяли с помощью опросника WPAI-SHP. На момент включения в исследование 236 из этих больных работали, а 92 пациента трудоспособного возраста не работали. Значения абсентеизма, презентеизма и снижения производительности труда составили $14\pm 29,0$; $39\pm 27,2$ и $46\pm 30,4\%$ соответственно. Установлено, что отсутствие работы было напрямую связано с более старшим возрастом, большей длительностью заболевания ($\geq 2,5$ года) и ухудшением физического функционирования. Снижение эффективности труда ассоциировалось со степе-

нью активности болезни. Увеличение презентеизма и снижение производительности труда у работающих пациентов с ПсА отмечалось статистически значимо чаще при высокой активности заболевания.

Полученные нами данные отчасти согласуются с приведенными выше результатами. Абсентеизм определялся менее чем у трети больных ПсА, презентеизм — примерно у половины, общее снижение производительности труда — более чем у 60%.

В настоящем исследовании установлено наличие статистически значимых прямых корреляций умеренной силы между показателями активности ПсА (DAPSA и DAS28) и степенью нарушения трудоспособности, в большей степени это относится к таким параметрам, как общее снижение производительности труда и ухудшение повседневной активности.

Выявление тесной связи между нарушениями трудоспособности и активностью ПсА особенно актуально в настоящее время, когда применение инновационных лекарственных средств — ГИБП — может значительно улучшить качество их жизни [12, 15, 18].

За время наблюдения в регистре на фоне терапии БПВП и ГИБП у больных ПсА отмечалась положительная динамика всех изучаемых клинических параметров. По данным национального регистра ГИБП Великобритании, применение иФНОα в течение 6 мес позволяет значительно улучшить функциональный статус и качество жизни больных ПсА по всем доменам HAQ и SF-36 [19], а также повысить показатели трудоспособности. Напротив, более чем у трети (39%) больных, не получавших ранее ГИБП, отмечались снижение трудоспособности и ухудшение функционального статуса по HAQ [20]. О значительном улучшении трудоспособности и активности в повседневной жизни у пациентов с ПсА свидетельствуют данные III фазы двойного слепого рандомизированного контролируемого исследования 24-недельного применения цертолизумаба пэгола [21]. L. Coates и соавт. [22] отмечают, что улучшение качества жизни и трудоспособности у больных ПсА строго ассоциируется с достижением минимальной активности заболевания на фоне терапии ГИБП, в частности ингибитором интерлейкина 17A — иксекизумабом.

Заключение. Полученные в реальной клинической практике данные свидетельствуют о высокой активности болезни у половины пациентов с ПсА, серьезных функциональных нарушениях, приведших к ухудшению качества жизни и инвалидизации в трети случаев. Общее снижение производительности труда и повседневной активности, выявленное более чем у половины больных, ассоциировалось с высокой активностью ПсА. Динамическое наблюдение в Общероссийском регистре пациентов с ПсА, регулярная противовоспалительная терапия БПВП и ГИБП позволяют улучшить клинический и функциональный статус, а следовательно, и трудоспособность таких больных. Результаты нашего исследования, как и данные других авторов, подтверждают необходимость изучения социальных характеристик пациентов с ПсА наряду с оценкой их трудоспособности. Такой анализ позволит получить достоверную информацию о качестве медицинской помощи, оказываемой данной категории больных, выявить ее недостатки и разработать меры по их устранению.

1. Ritchlin CT, Colbert RA, Gladman DD. Psoriatic Arthritis. *N Engl J Med*. 2017 Mar 9; 376(10):957-70. doi: 10.1056/NEJMr1505557.
2. Veale DJ, Fearon U. The pathogenesis of psoriatic arthritis. *Lancet*. 2018 Jun 2; 391(10136):2273-84. doi: 10.1016/S0140-6736(18)30830-4. Epub 2018 Jun 1.
3. Коротаева ТВ, Корсакова ЮЛ. Псориатический артрит: классификация, клиническая картина, диагностика, лечение. Научно-практическая ревматология. 2018;56(1):60-9. [Korotaeva TV, Korsakova YuL. Psoriatic arthritis: classification, clinical presentation, diagnosis, treatment. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(1):60-9. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2018-1-60-69.
4. Gladman DD, Ang M, Su L, et al. Cardiovascular morbidity in psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2009 Jul;68(7):1131-5. doi: 10.1136/ard.2008.094839.
5. Labitigan M, Bahce-Altuntas A, Kremer JM, et al. Higher rates and clustering of abnormal lipids, obesity, and diabetes mellitus in psoriatic arthritis compared with rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2014 Apr;66(4):600-7. doi: 10.1002/acr.22185.
6. Tillett W, Shaddick G, Askari A, et al. Factors influencing work disability in psoriatic arthritis: first results from a large UK multi-centre study. *Rheumatology (Oxford)*. 2015 Jan;54(1):157-62. doi: 10.1093/rheumatology/keu264. Epub 2014 Aug 13.
7. Zhang W, Bansack N, Boonen A, et al. Validity of the work productivity and activity impairment questionnaire — general health version in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2010;12(5):R177. doi: 10.1186/ar3141. Epub 2010 Sep 22.
8. Вакуленко ОЮ, Горячев ДВ, Кричевская ОА, Эрдес ШФ. Оценка снижения производительности труда у больных ревматоидным артритом. Научно-практическая ревматология. 2013;51(6):671-9. [Vakulenko OYu, Goryachev DV, Krichvskaya OA, Erdes ShF. Evaluation of a decrease in work productivity in patients with rheumatoid arthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2013;51(6):671-9. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2013-6.
9. Tillett W, de Vries C, McHugh NJ. Work disability in psoriatic arthritis: a systematic review. *Rheumatology (Oxford)*. 2012 Feb; 51(2):275-83. doi: 10.1093/rheumatology/ker216. Epub 2011 Jul 13.
10. Bojke L, Spackman E, Hinde S, Helliwell P. Capturing all of the costs in NICE appraisals: the impact of inflammatory rheumatic diseases on productivity. *Rheumatology (Oxford)*. 2012 Feb;51(2):210-5. doi: 10.1093/rheumatology/ker348.
11. Fries JF, Picnic T, Wolfe F. Usefulness of the HAQ in the clinic. *Ann Rheum Dis*. 2001 Aug;60(8):811. doi: 10.1136/ard.60.8.811.
12. Эрдес ШФ, Фоломеева ОМ, Галушко ЕА, Тельных МЮ. Результаты одномерного эпидемиологического исследования по определению потребности в генно-инженерных биологических препаратах для терапии больных ревматоидным артритом в реальной клинической практике (ИРАКЛ). Сообщение 1. Демографическая, социальная и клинико-лабораторная характеристика российских больных ревматоидным артритом. Научно-практическая ревматология. 2009;47(6):4-13. [Erdes ShF, Folomeeva OM, Galushko EA, Tel'nykh MYu. Results of cross-sectional epidemiologic study on determination of recombinant biological agents requirement for treatment of patients with rheumatoid arthritis in real-life clinical practice. Report 1. Demographic, social, clinical and laboratory characteristics of Russian patients with rheumatoid arthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2009;47(6):4-13. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2009-6
13. Reilly MC, Zbrozek AS, Dukes EM. The validity and reproducibility of a work productivity and activity impairment instrument. *Pharmacoeconomics*. 1993 Nov;4(5): 353-65. doi: 10.2165/00019053-199304050-00006.
14. Merola JF, Shrom D, Eaton J, et al. Patient perspective on the burden of skin and joint symptoms of psoriatic arthritis: results of a Multi-National patient survey. *Rheumatol Ther*. 2019 Mar;6(1):33-45. doi: 10.1007/s40744-018-0135-1. Epub 2019 Jan 4.
15. Lee S, Mendelsohn A, Sarnes E. The burden of psoriatic arthritis: a literature review from a global health systems perspective. *P T*. 2010 Dec;35(12):680-9.
16. Mease PJ, Liu M, Rebello S, et al. Comparative Disease Burden in Patients with Rheumatoid Arthritis, Psoriatic Arthritis, or Axial Spondyloarthritis: Data from Two Corrona Registries. *Rheumatol Ther*. 2019 Dec;6(4):529-42. doi: 10.1007/s40744-019-00172-9. Epub 2019 Sep 16.
17. Коротаева ТВ, Корсакова ЮЛ, Логина ЕЮ и др. Оптимизация диагностики, системы мониторинга и лечения псориатического артрита в реальной практике: общие принципы организации общероссийского регистра пациентов с псориатическим артритом. Научно-практическая ревматология. 2019;57(4):407-14. [Korotaeva TV, Korsakova YuL, Loginova EYu, et al. Optimizing the diagnosis, a monitoring and treatment system for psoriatic arthritis in real practice: general principles for organizing an all-russian register of patients with psoriatic arthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2019;57(4):407-14. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2019-407-414.
18. Helliwell PS, Ruderman E. Natural history, prognosis, and Socioeconomic aspects of psoriatic arthritis. *Rheum Dis Clin North Am*. 2015 Nov;41(4):581-91. doi: 10.1016/j.rdc.2015.07.004. Epub 2015 Aug 24.
19. Saad AA, Ashcroft DM, Watson KD, et al. Improvements in quality of life and functional status in patients with psoriatic arthritis receiving anti-tumor necrosis factor therapies. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2010 Mar; 62(3):345-53. doi: 10.1002/acr.20104.
20. Verstappen SM, Watson KD, Lunt M, et al. Working status in patients with rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Rheumatology (Oxford)*. 2010 Aug;49(8):1570-7. doi: 10.1093/rheumatology/keq131. Epub 2010 May 5.
21. Kavanaugh A, Gladman D, van der Heijde D, et al. Improvements in productivity at paid work and within the household, and increased participation in daily activities after 24 weeks of certolizumab pegol treatment of patients with psoriatic arthritis: results of a phase 3 double-blind randomised placebo-controlled study. *Ann Rheum Dis*. 2015 Jan;74(1):44-51. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-205198. Epub 2014 Jun 18.
22. Coates L, Orbai A, Morita A, et al. Achieving minimal disease activity in psoriatic arthritis predicts meaningful improvements in patients' health-related quality of life and productivity. *BMC Rheumatol*. 2018 Aug 13; 2:24. doi: 10.1186/s41927-018-0030-y. eCollection 2018.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

10.07.2020/17.08.2020/20.08.2020

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Исследование проводилось в рамках выполнения научной темы №398 «Патогенетические особенности и персонализированная терапия анкилозирующего спондилита и псориатического артрита» (AAAA-A19-119021190147-6, 0514-2019-0009), утвержденной ученым советом ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой».

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 No. 398 «Pathogenetic features and personalized therapy of ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis» (AAAA-A19-119021190147-6, 0514-2019-0009) approved by the Academic Council of the V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology.

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.

Логинова Е.Ю. <https://orcid.org/0000-0001-6875-4552>
Коротаева Т.В. <https://orcid.org/0000-0003-0579-1131>
Корсакова Ю.Л. <https://orcid.org/0000-0001-5968-2403>
Губарь Е.Е. <https://orcid.org/0000-0001-5015-7143>
Тремаскина П.О. <https://orcid.org/0000-0003-4005-1745>
Василенко Е.А. <https://orcid.org/0000-0003-2153-5429>
Кушнир И.Н. <https://orcid.org/0000-0003-2405-2342>
Патрикеева И.М. <https://orcid.org/0000-0003-0530-0080>
Кудишина С.С. <https://orcid.org/0000-0002-1443-9079>
Шестерня П.А. <https://orcid.org/0000-0001-8652-14100>
Петров А.В. <https://orcid.org/0000-0002-6398-2545>
Кузнецова Н.А. <https://orcid.org/0000-0002-4972-7716>
Насонов Е.Л. <https://orcid.org/0000-0002-1598-836>

Псориатический артрит: клинико-ультразвуковые параллели

Файрушина И.Ф.^{1,2}, Кириллова Э.Р.^{1,2}, Абдулганиева Д.И.^{1,2}, Сухорукова Е.В.²,
Мухаметшина Э.И.³

¹ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань;

²ГАУЗ «Республиканская клиническая больница Министерства здравоохранения Республики Татарстан», Казань;

³Медико-санитарная часть ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», Казань

¹Россия, 420012, Казань, ул. Бутлерова, 49; ²Россия, 420064, Казань, Оренбургский тракт, 138;

³Россия, 420043, Казань, ул. Чехова, 1А

Цель исследования — оценить связь клинических характеристик и лабораторных маркеров воспаления с ультразвуковыми признаками синовита и энтезита у пациентов с псориатическим артритом (ПсА).

Пациенты и методы. Обследовано 63 пациента с диагнозом ПсА, установленным по критериям CASPAR (2006). Среди пациентов большинство (54,2%) составляли лица женского пола, средний возраст — $42,9 \pm 10,3$ года, медиана (Ме) длительности ПсА — 7 [3; 10] лет, Ме DAPSA — 16,5 [11,6; 25] года.

У всех больных определяли число болезненных суставов (ЧБС/28), число припухших суставов (ЧПС/28), число болезненных энтезисов, в том числе с использованием индексов LEI, MASES, SPARCC. Активность ПсА устанавливали по индексу DAPSA, распространенность и тяжесть псориаза — по индексу PASI, оценивали также СОЭ и уровень высокочувствительного СРБ (вч-СРБ). С помощью УЗИ проводили двустороннюю оценку суставов верхних и нижних конечностей с подсчетом количества суставов с признаками синовита (ЧС), а также энтезисов сухожилий и связок (общее количество у одного пациента — 54) с определением наличия васкуляризации (ЧВЭ) и структурных изменений (ЧСЭ) и использованием ультразвуковых индексов (GUESS, BUSES, MASEI, SEI).

Результаты и обсуждение. Достоверных различий в частоте поражения суставов верхних (15,7%) и нижних (19,3%) конечностей не выявлено ($p > 0,05$), тогда как воспаление энтезисов нижних конечностей (23,2%) встречалось достоверно чаще, чем верхних (15,3%; $p < 0,01$). Установлена слабая связь между индексами SPARCC и SEI ($r = 0,276$, $p < 0,05$). Положительная корреляция выявлена между ЧВЭ и уровнем вч-СРБ ($r = 0,323$, $p = 0,01$), СОЭ ($r = 0,332$, $p < 0,01$). По данным УЗИ с возрастом увеличивалось ЧС ($p < 0,01$), число энтезисов ($p < 0,01$) и ЧСЭ ($p < 0,05$). Наиболее выраженными оказались связи между ЧСЭ и индексом GUESS ($r = 0,724$, $p < 0,01$), а также ЧВЭ и индексом BUSES ($r = 0,562$, $p < 0,01$).

Заключение. По данным УЗИ у больных ПсА чаще поражаются энтезисы нижних конечностей. Отсутствует взаимосвязь индекса DAPSA с ультразвуковыми воспалительными изменениями в суставах и внесуставных структурах. Установлена сильная связь между структурными и воспалительными изменениями в энтезисах и индексами GUESS и BUSES соответственно, что позволяет рекомендовать использование этих индексов для оценки энтезита при ПсА. Васкуляризация в энтезисе, ассоциированная с маркерами воспаления (вч-СРБ, СОЭ; $p < 0,05$), является независимым от возраста и индекса DAPSA проявлением активности ПсА.

Ключевые слова: псориатический артрит; ультразвуковое исследование; синовит; энтезит; васкуляризация; энергетический доплер; возраст.

Контакты: Диана Ильдаровна Абдулганиева; diana_s@mail.ru

Для ссылки: Файрушина ИФ, Кириллова ЭР, Абдулганиева ДИ и др. Псориатический артрит: клинико-ультразвуковые параллели. Современная ревматология. 2020;14(3):27–33. DOI: 10.14412/1996-7012-2020-3-27-33

Psoriatic arthritis: clinical and ultrasound parallels

Fairushina I.F.^{1,2}, Kirillova E.R.^{1,2}, Abduganieva D.I.^{1,2}, Sukhorukova E.V.², Mukhametshina E.I.³

¹Kazan State Medical University, Ministry of Health of Russia, Kazan; ²Republican Clinical Hospital, Ministry of Health of the Republic of Tatarstan, Kazan; ³Primary Healthcare Unit, Kazan (Volga Region) Federal University, Kazan

¹49, Butlerova Street, Kazan 420012, Russia; ²138, Orenburgsky Road, Kazan 420064, Russia;

³1A, Chekhov Street, Kazan 420043, Russia

Objective: to assess the relationship of the clinical characteristics and laboratory inflammatory markers to the ultrasound signs of synovitis and enthesitis in patients with psoriatic arthritis (PsA).

Patients and methods. Examinations were made in 63 patients diagnosed with PsA according to the 2006 Classification Criteria for Psoriatic Arthritis (CASPAR) criteria. Among the patients, the majority were females (54.2%); the mean age was 42.9 ± 10.3 years; the median (Me) PsA duration was 7 [3; 10] years; Me Disease Activity in Psoriatic Arthritis (DAPSA) was 16.5 [11.6; 25] years.

All the patients underwent estimation of tender joint count, swollen joint count, tender entheses count, inter alia using the Leeds Enthesitis Index (LEI), Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesis Score (MASES), and Spondyloarthritis Research Consortium of Canada (SPARCC). The investigators determined PsA activity by DAPSA and the prevalence and severity of psoriasis by the Psoriasis Area and Severity Index (PASI) and also estimated erythrocyte sedimentation rate (ESR) and high-sensitivity CRP (hs-CRP) levels. Ultrasonography was used to assess bilateral upper and lower limb joints, by calculating joint counts (JC) with synovitis signs (SJC), as well as tendon and ligament entheses (a total number of 54 in one patient), by determining the presence of vascularized entheses count (VEC) and structurally changed entheses count (SCEC) and using the ultrasound indices (Glasgow Ultrasound Enthesitis Scoring System (GUESS), Belgrade Ultrasound Enthesitis Score (BUSES), Madrid Sonography Enthesitis Index (MASEI), Sonographic Enthesitis Index (SEI)).

Results and discussion. There were no significant differences in the frequency of damage to the upper (15.7%) and lower (19.3%) limb joints ($p > 0.05$), whereas inflammation in the entheses of the lower limbs (23.2%) was significantly more common than that in the upper limbs (15.3%) ($p < 0.01$). A weak relationship was established between SPARCC and SEI ($r = 0.276$; $p < 0.05$). A positive correlation was found between VEC and hs-CRP levels ($r = 0.323$, $p = 0.01$), ESR ($r = 0.332$, $p < 0.01$). Ultrasound imaging showed that SJC ($p < 0.01$), enthesitis count ($p < 0.01$), and SCEC ($p < 0.05$) increased with age. The relationship between SCEC and GUESS ($r = 0.724$; $p < 0.01$) and that between the VEC and BUSES ($r = 0.562$, $p < 0.01$) proved to be more pronounced.

Conclusion. Ultrasound imaging indicates that the entheses of the lower limbs are more frequently affected in patients with PsA. There is no relationship between DAPSA and ultrasound inflammatory changes in the joints and extra-articular structures. A strong relationship is established between enthesitis structural and inflammatory changes and GUESS and BUSES, respectively, which allows one to recommend the use of these indices for assessing enthesitis in PsA. Enthesal vascularization associated with inflammatory markers (hs-CRP, ESR) ($p < 0.05$) is a manifestation of PsA activity regardless of age and DAPSA.

Keywords: psoriatic arthritis; ultrasound; synovitis; enthesitis; vascularization; power Doppler; age.

Contact: Diana Ildarovna Abduganieva; diana_s@mail.ru

For reference: Fairushina IF, Kirillova ER, Abduganieva DI, et al. Psoriatic arthritis: clinical and ultrasound parallels. *Sovremennaya Revmatologiya*=*Modern Rheumatology Journal*. 2020;14(3):27–33. DOI: 10/14412/1996-7012-2020-3-27-33

Псориатический артрит (ПсА) — хроническое воспалительное заболевание из группы спондилоартритов, характеризующееся поражением суставов, позвоночника, энтезисов [1].

Воспаление суставов при ПсА может протекать в виде олигоартрита, чаще асимметричного, или в виде полиартрита, поражающего ≥ 5 суставов, как правило, симметричного [2]. Примерно в 5% случаев при ПсА встречается мутилирующий артрит, который сопровождается выраженным остеолитом и костной резорбцией, тяжелыми функциональными нарушениями [3]. У одних пациентов наблюдается поражение только дистальных суставов (например, межфаланговых суставов кистей и стоп, включая дистальные межфаланговые суставы), в то время как у других — преимущественно осевого скелета (позвоночника и крестцово-подвздошных суставов) [4].

ПсА отмечается у 8–30% пациентов с псориазом [5]. По некоторым данным, клинические признаки энтезита имеют 35–79% больных ПсА [6].

Клиническое исследование является основным методом оценки суставов и энтезисов в рутинной практике. В качестве дополнительного метода все чаще используется УЗИ. Отметим, что УЗИ суставов и энтезисов — простой, неинвазивный и доступный метод выявления как признаков активного воспаления (синовита и энтезита), так и структурных изменений. Кроме того, с помощью УЗИ можно диагностировать синовит в клинически интактных суставах, что в некоторых случаях позволяет пересмотреть клиническую форму заболевания (например, диагностировать полиартрит вместо олигоартрита), а также изменить тактику лечения [7]. Похожая ситуация наблюдается и при диагностике энтезитов. Так, по данным F.M. Perrotta и соавт. [8], клинически энтезит выявлялся в 42,9% случаев, тогда как при УЗИ — в 95,5%. С помощью энергетического доплера (ЭД) по наличию и степени васкуляризации можно точнее определить выраженность

воспаления в пораженных суставах и энтезисах. Для оценки энтезисов были разработаны специальные клинические и ультразвуковые индексы.

В настоящее время отсутствует общепринятое мнение о степени взаимосвязи клинических и ультразвуковых признаков энтезита при ПсА.

Цель исследования — оценить связь клинических характеристик и лабораторных маркеров воспаления с ультразвуковыми признаками синовита и энтезита у пациентов с ПсА.

Пациенты и методы. В поперечное наблюдательное исследование было включено 63 пациента с диагнозом ПсА, установленным по критериям CASPAR (Classification criteria for psoriatic Arthritis) 2006 г. Исходная характеристика больных представлена в табл. 1.

У всех больных оценивали число болезненных суставов (ЧБС/28), число припухших суставов (ЧПС), число болезненных энтезисов (ЧБЭ/28) с использованием индексов LEI (Leeds Enthesitis Index), MASES (Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesis Score), SPARCC (SpondyloArthritis Research Consortium of Canada) [9]. Активность ПсА определяли по индексу DAPSA (Disease Activity Score in Psoriatic Arthritis), распространенность и тяжесть псориаза — по индексу PASI (Psoriasis Area and Severity Index), анализировали также СОЭ и уровень высокочувствительного СРБ (вч-СРБ).

С помощью УЗИ проводили двустороннюю оценку плечевых, акромиально-ключичных, локтевых, лучезапястных, тазобедренных, коленных, голеностопных суставов, а также энтезисов сухожилий и связок в проекции данных суставов (общее количество — 54). УЗИ выполняли на аппарате Samsung Accuvix A30 с линейным датчиком 5–13 МГц, в В-режиме; васкуляризацию оценивали в режиме ЭД.

Изменения в суставах при УЗИ выявляли по наличию в них выпота, а в энтезисах — в соответствии с ультразвуковым определением энтезита, предложенным OMERACT

Таблица 1. Исходная характеристика больных ПсА (n=63)
Table 1. Baseline characteristics of PsA patients (n=63)

Показатель	Значение
Мужчины, n (%)	30 (47,6)
Женщины, n (%)	33 (52,4)
Возраст, годы, M±SD	42,9±10,3
Длительность ПсА, годы, Me [25-й; 75-й перцентили]	7 [3; 10]
DAPSA, Me [25-й; 75-й перцентили]	16,5 [11,6; 25]
Псориаз, n (%)	62 (98,4)
Длительность псориаза, годы, Me [25-й; 75-й перцентили]	10 [8; 22]
PASI, Me [25-й; 75-й перцентили]	6,1 [1,5; 14,4]
Псориатическая ониходистрофия, n (%)	54 (85,7)
Вч-СРБ, г/л, Me [25-й; 75-й перцентили]	8,7 [2,7; 20,8]
СОЭ, мм/ч, Me [25-й; 75-й перцентили]	20 [11; 30]
ИМТ, кг/м², M±SD	27±4,7
Лечение, n (%):	
MT	44 (77,7)
сульфасалазин	4 (6,3)
MT + ингибитор ИЛ17	4 (6,3)
тофацитиниб	1 (1,6)
ГК	15 (23,8)
НПВП	34 (60)

Примечание. M±SD – среднее ± стандартное отклонение; ИЛ – интерлейкин; MT – метотрексат; ГК – глюкокортикоиды; НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты; ИМТ – индекс массы тела.

Note. M±SD – mean ± standard deviation; IL – interleukin; MTX – methotrexate; GC – glucocorticoids; NSAIDs – nonsteroidal anti-inflammatory drugs; BMI – body mass index.

При УЗИ подсчитывали следующие признаки:

– в режиме серой шкалы: число суставов с признаками синовита (число синовитов, ЧС);

– в режиме ЭД: число суставов с признаками активного синовита (число васкуляризованных синовитов, ЧВС);

– число пораженных энтезисов (число энтезисов, ЧЭ): снижение эхогенности и утолщение энтезиса; число энтезисов с наличием васкуляризации (ЧВЭ); число энтезисов со структурными изменениями (ЧСЭ): наличие эрозий, энтезофитов, кальцификатов.

С учетом выявленных изменений рассчитывали ультразвуковые индексы: GUESS (Glasgow Ultrasound Enthesitis Scoring System), BUSES (Belgrade Ultrasound Enthesitis Score), MASEI (Madrid Sonography Enthesitis Index), SEI (Sonographic Enthesitis Index) [11–14].

Поскольку имеются количественные ограничения в оценке числа суставов и энтезисов при использовании клинических и ультразвуковых индексов, для получения наиболее полной картины поражения данных областей были дополнительно исследованы крупные суставы верхних и нижних конечностей и энтезисы в проекции этих суставов. Ограничением данного исследования является невозможность проведения УЗИ мелких суставов и энтезисов кистей и стоп из-за отсутствия необходимой технической оснащённости (ультразвукового датчика 18 МГц).

(Outcome Measures in Rheumatology), с использованием серой шкалы и ЭД для оценки васкуляризации (табл. 2) [10].

энтезисов кистей и стоп из-за отсутствия необходимой технической оснащённости (ультразвукового датчика 18 МГц).

Таблица 2. Определения ультразвуковых признаков воспалительных и структурных изменений в энтезисах (консенсус экспертов) [10]
Table 2. Determination of the ultrasound signs of inflammatory and structural changes in the entheses (expert consensus) [10]

Воспалительные признаки (100% согласия)	Структурные признаки (100% согласия)
Лоцирование доплеровского сигнала в энтезисе (рис. 1, а)	Кальцинат/энтезофит в энтезисе (рис. 1, в)
Гипоэхогенность энтезиса (рис. 1, б)	Эрозия в месте прикрепления (рис. 1, г)
Утолщение энтезиса (рис. 1, б)	

Окончательное определение энтезита

Гипоэхогенное и/или утолщенное сухожилие в месте прикрепления к кости (в пределах 2 мм от кости) с доплеровским сигналом для активного энтезита и наличием эрозий и энтезофитов/кальцификатов в качестве признака структурного повреждения

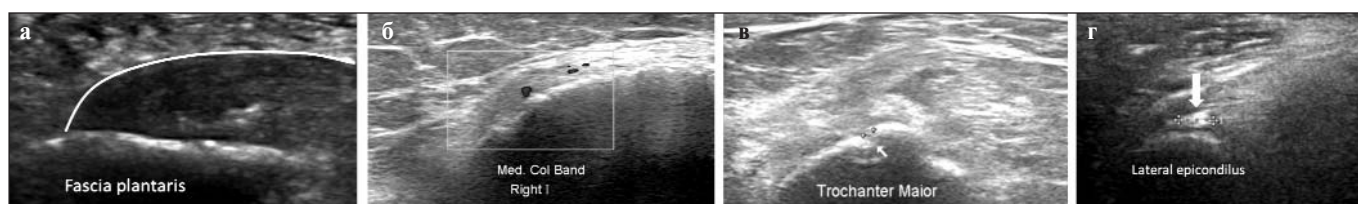


Рис. 1. Ультразвуковые признаки воспалительных и структурных изменений в энтезисах: а – васкуляризация; б – гипоэхогенность и утолщение; в – кальцификат (стрелка); г – эрозия (стрелка)

Fig. 1. Ultrasound signs of inflammatory and structural changes in the entheses: a – vascularization; b – hypoechogenicity and thickening; c – calcification (arrow); d – erosion (arrow)

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ / ORIGINAL INVESTIGATIONS

Статистическую обработку результатов проводили в программе IBM SPSS Statistics 23, включая общепринятые методы параметрического и непараметрического анализа. Для параметров, распределение которых отличалось от нормального, использовали критерий Манна–Уитни, результаты представлены в виде медианы (Me) с интерквартильным размахом [25-й; 75-й перцентили]. Корреляционный анализ выполняли с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Значимость различий оценивали с помощью критерия χ^2 . Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты. Было проведено УЗИ 882 суставов и 3402 энтезисов.

При клиническом осмотре полиартрит выявлен у 47 (74,6%) больных ПсА, олигоартрит – у 13 (20,6%), моноартрит – у 3 (4,8%), ЧБС составило 130 (14,7%) из 882 обследованных суставов, ЧПС – 62 (7%); ЧБЭ – 279 (8,2%) из 3402 обследованных энтезисов.

По данным УЗИ ЧС составило 150 (17%) из 882 обследованных суставов, ЧВС – 61 (6,9%); ЧЭ – 347 (10,2%) из 3402 обследованных энтезисов, ЧВЭ – 90 (2,6%) и ЧСЭ – 496 (14,6%). Данные о выявленных при УЗИ признаках поражения суставов и энтезисов представлены в табл. 3.

Статистически значимых различий в частоте поражения суставов верхних (78/504, 15,7%) и нижних (73/378,

19,3%) конечностей не получено ($p=0,135$), тогда как воспаление энтезисов нижних конечностей (557/2394, 23,2%) встречалось достоверно чаще, чем верхних (154/1008, 15,3%; $p < 0,01$).

В табл. 4 показана связь индекса DAPSA с клиническими признаками ПсА и его статистически незначимая взаимосвязь с ультразвуковыми изменениями ($p > 0,05$).

В табл. 5 представлена связь между клиническими и ультразвуковыми характеристиками суставов и энтезисов.

При оценке связи между ультразвуковыми и клиническими индексами оценки энтезита обнаружена слабая положительная корреляция между показателями SPARCC и SEI ($r=0,276$, $p < 0,05$).

Взаимосвязь ультразвуковых индексов оценки энтезита с воспалительными и структурными изменениями в энтезисе отражают данные табл. 6. Наиболее сильные связи ЧЭ, ЧВЭ, ЧСЭ и ультразвуковых индексов оценки энтезита продемонстрирована на рис. 2.

Не выявлено связи между степенью васкуляризации в суставах и энтезисах и активностью ПсА и псориаза ($p > 0,05$), а также между васкуляризацией в суставах и ЧВС ($p > 0,05$); положительная корреляция умеренной силы обнаружена между ЧВЭ и маркерами воспаления – вч-СРБ ($r=0,323$, $p=0,01$), СОЭ ($r=0,332$, $p < 0,01$; табл. 7).

Таблица 3. Частота поражения крупных суставов и энтезисов верхних и нижних конечностей при ПсА по данным УЗИ, n (%)
Table 3. Frequency of damages to the large joints and entheses of the upper and lower limbs in PsA according to ultrasound findings, n (%)

Верхние конечности	Частота	Нижние конечности	Частота
Суставы (n=882)			
Акромиально-ключичный	33/504 (6,5)	Тазобедренный	20/378 (5,3)
Плечевой	4/504 (0,8)	Коленный	29/378 (7,7)
Локтевой	10/504 (1,9)	Голеностопный	24/378 (6,3)
Лучезапястный	31/504 (6,2)		
Итого	78/504 (15,7)	Итого	73/378 (19,3)
Энтезисы (n=3402)			
Короткая головка двуглавой мышцы плеча	14/1008 (1,4)	Большой вертел:	
		малая ягодичная мышца	31/2394 (1,3)
		средняя ягодичная мышца	38/2394 (1,6)
Клювовидно-акромиальная связка	5/1008 (0,5)	Передняя подвздошная ость:	
		верхняя	13/2394 (0,5)
		нижняя	8/2394 (0,3)
Подлопаточная мышца	22/1008 (2,2)	Седлистый бугор	37/2394 (1,5)
Надостная мышца	23/1008 (2,3)	Медиальная коллатеральная связка:	
		проксимальный отдел	52/2394 (2,2)
		дистальный отдел	32/2394 (1,3)
Подостная мышца	5/1008 (0,5)	Латеральная коллатеральная связка:	
		проксимальный отдел	26/2394 (1,1)
		дистальный отдел	10/2394 (0,4)
Трехглавая мышца плеча	25/1008 (2,5)	Собственная связка надколенника:	
		проксимальный отдел	23/2394 (0,9)
		дистальный отдел	27/2394 (1,1)
Медиальный надмышечок	24/1008 (2,4)	«Гусиная лапка»	43/2394 (1,8)
Латеральный надмышечок	36/1008 (3,6)	Двуглавая мышца бедра	8/2394 (0,3)
		Полуперепончатая мышца	40/2394 (1,7)
		Четырехглавая мышца бедра	57/2394 (2,4)
		Передняя большеберцовая мышца	11/2394 (0,5)
		Задняя большеберцовая мышца	17/2394 (0,7)
		Ахиллово сухожилие	51/2394 (2,1)
		Плантарная фасция	33/2394 (1,4)
Итого	154/1008 (15,3)	Итого	557/2394 (23,2)

Примечание. В числителе представлено число пораженных суставов и энтезисов, выявленных при УЗИ, в знаменателе – общее число обследованных суставов и энтезисов.

Note. Numerator: the number of affected joints and entheses detected by ultrasound. Denominator: the total number of examined joints and entheses.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ / ORIGINAL INVESTIGATIONS

Таблица 4. Связь индекса DAPSA с клиническими и ультразвуковыми характеристиками
Table 4. Relationship between DAPSA and clinical and ultrasound characteristics

Показатель	r	p
LEI	0,283	<0,05
MASES	0,262	<0,05
ЧБЭ	0,348	<0,01
ЧВС	0,130	>0,05
ЧВЭ	0,144	>0,05
ЧС	0,244	>0,05
ЧСЭ	0,115	>0,05
ЧЭ	0,022	>0,05

Таблица 6. Связь ультразвуковых признаков энтезитов и значений индексов
Table 6. Relationship between ultrasound signs of enthesitides and index values

Показатель	BUSES	MASEI	SEI	GUESS
ЧЭ	r=0,467	r=0,360	r=0,376	r=0,390
ЧСЭ	r=0,631	r=0,565	r=0,52	r=0,724
ЧВЭ	r=0,562	r=0,418	r=0,423	r=0,439

Примечание. p<0,01.
Note. p<0.01.

Таблица 5. Связь клинических и ультразвуковых характеристик суставов и энтезисов
Table 5. Relationship between clinical and ultrasound characteristics of joints and entheses

Показатель	Клинические признаки	
	ЧБС	ЧПС
ЧБЭ	r=0,585, p<0,01	r=0,563, p<0,01
LEI	r=0,472, p<0,01	r=0,455, p<0,01
MASES	r=0,499, p<0,01	r=0,337, p<0,01
SPARCC	r=0,473, p<0,01	r=0,426, p<0,01
	Ультразвуковые признаки	
	ЧС	ЧВС
ЧЭ	r=0,290, p<0,05	r=0,190, p>0,05
ЧСЭ	r=0,199, p>0,05	r=0,166, p>0,05
ЧВЭ	r=0,245, p>0,05	r=0,091, p>0,05

Таблица 7. Связь СОЭ и вч-СРБ с клиническими и ультразвуковыми характеристиками
Table 7. Relationship between ESR and hs-CRP and clinical and ultrasound characteristics

Показатель	вч-СРБ	СОЭ
ЧБС	r=0,269, p<0,05	r=0,235, p>0,05
ЧПС	r=0,391, p<0,01	r=0,278, p<0,05
ЧБЭ	r=0,161, p>0,05	r=0,121, p>0,05
ЧВС	r=-0,024, p>0,05	r=-0,033, p>0,05
ЧВЭ	r=0,323, p=0,01	r=0,332, p<0,01
MASEI	r=0,286, p<0,05	r=0,270, p<0,05
SEI	r=0,251, p<0,05	r=0,228, p>0,05
GUESS	r=0,307, p<0,05	r=0,37, p<0,01
BUSES	r=0,283, p<0,05	r=0,373, p<0,01

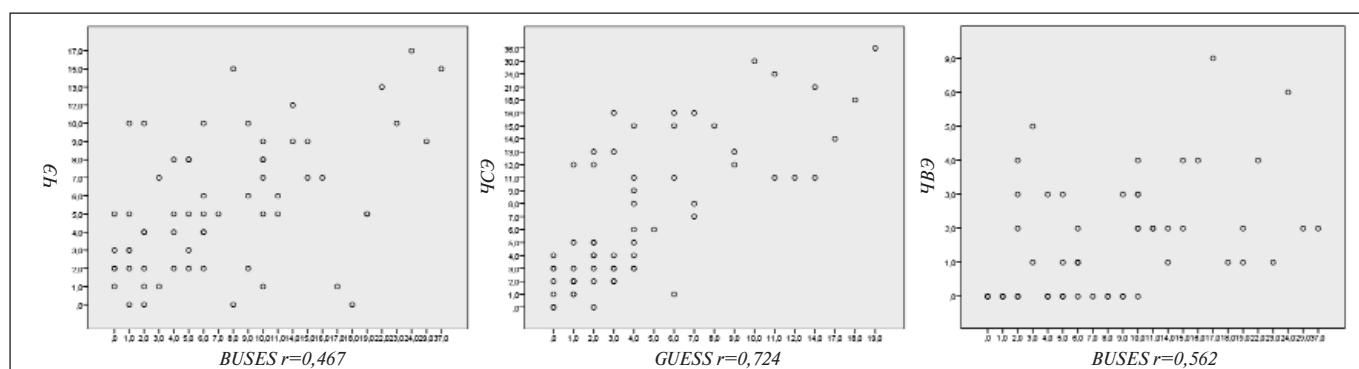


Рис. 2. Корреляция между ультразвуковыми индексами (BUSES, GUESS) и воспалительными и структурными изменениями энтезисов (p<0,01)

Fig. 2. Correlation between ultrasound indices (BUSES, GUESS) and inflammatory and structural changes in the entheses (p<0.01)

Установлено наличие значимой корреляции умеренной силы между возрастом и ЧС (p<0,01), ЧЭ (p<0,01) и ЧСЭ (p<0,05; табл. 8).

Обсуждение. В настоящем исследовании по данным УЗИ не выявлено различий в частоте поражения суставов верхних и нижних конечностей (p>0,05), в то время как воспаление энтезисов нижних конечностей встречалось досто-

верно чаще, чем верхних (p<0,05). С нашей точки зрения, выявленные различия можно объяснить большей частотой травматизации энтезисов нижних конечностей, которая в соответствии с теорией биомеханического стресса является пусковым механизмом развития энтезита.

В исследовании не выявлено связи индекса DAPSA с ультразвуковыми воспалительными изменениями суставов

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ / ORIGINAL INVESTIGATIONS

Таблица 8. Связь возраста и ультразвуковых данных
Table 8. Relationship between age and ultrasound findings

Показатель	r	p
ЧС	0,491	<0,01
ЧЭ	0,327	<0,01
ЧСЭ	0,259	<0,05
ЧВС	0,242	>0,05
ЧВЭ	0,192	>0,05

(в том числе с васкуляризацией) и энтезисов ($p > 0,05$), что согласуется с результатами ранее проведенных работ [15] и указывает на то, что индекс DAPSA и УЗИ оценивают различные проявления активности ПсА.

Установлена взаимосвязь ЧВС и ЧПС с ЧВЭ и клиническими индексами энтезисов (LEI, MASES, SPARCC, $p < 0,05$), причем корреляция с ЧВЭ была сильнее ($r = 0,348$, $p < 0,01$), а также ЧЭ с ЧС ($p < 0,05$), что указывает на связь между поражением энтезисов и синовиальной оболочки суставов.

Анализ клинических и ультразвуковых индексов оценки энтезита выявил слабую связь между индексами SEI и SPARCC ($r = 0,276$, $p < 0,05$). Хотя данные о связи клинических и ультразвуковых индексов неоднозначны [16, 17], в одной из недавних работ также была обнаружена взаимосвязь ультразвуковых (BUSES) и клинических (LEI) индексов ($p < 0,01$) [18].

В нашем исследовании проводилась оценка энтезисов в проекции крупных суставов с использованием ультразвуковых индексов (MASEI, GUESS, SEI и BUSES). В настоящее время общепринятого индекса ультразвуковой оценки энтезита при ПсА нет. Анализ собственных данных, основанных на анализе большего числа энтезисов (54 энтезиса на одного

пациента), выявил умеренную связь между ЧЭ и индексом BUSES ($r = 0,467$, $p < 0,01$). Наиболее выраженными были связи между ЧСЭ и индексом GUESS ($r = 0,724$, $p < 0,01$), а также ЧВЭ и индексом BUSES ($r = 0,562$, $p < 0,01$; см. рис. 2).

По нашим данным, с увеличением возраста отмечалось нарастание ЧС ($r = 0,491$, $p < 0,01$) и ЧЭ не только со структурными изменениями ($r = 0,259$, $p < 0,05$), что ожидаемо, но и в большей степени с признаками воспаления ($r = 0,327$, $p < 0,01$). Выявленная корреляция возраста со структурными изменениями в энтезисе и выпотом в суставах, а также отсутствие их связи с активностью ПсА (индекс DAPSA) и маркерами воспаления ($p > 0,05$) не позволяют сделать однозначного вывода о воспалительной природе этих изменений. Можно предположить, что дополнительный вклад вносят дегенеративные (возрастные) процессы в суставах и энтезисах. Тогда как взаимосвязь ЧВЭ с маркерами воспаления (СОЭ, СРБ; $p < 0,01$) и отсутствие корреляции этого показателя с возрастом позволяют сделать вывод о том, что васкуляризация в энтезисе является независимым признаком активного воспаления при ПсА.

Связь между ЧВС и маркерами воспаления не обнаружена ($p > 0,05$), что свидетельствует о субклинически протекающем синовите.

Заключение. По данным УЗИ, у больных ПсА чаще поражаются энтезисы нижних конечностей. Отсутствует связь между индексом DAPSA и ультразвуковыми воспалительными изменениями в суставах и внесуставных структурах. Установлена сильная связь между структурными и воспалительными изменениями в энтезисах и индексами GUESS и BUSES соответственно, что позволяет рекомендовать использование данных индексов для оценки энтезита при ПсА. Васкуляризация в энтезисе, ассоциированная с маркерами воспаления (вч-СРБ, СОЭ; $p < 0,05$), является независимым от возраста и индекса DAPSA проявлением активности ПсА.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Коротаева ТВ, Корсакова ЮЛ, Логинова ЕЮ и др. Псориатический артрит. Клинические рекомендации по диагностике и лечению. Современная ревматология. 2018;12(2):22-35.
2. [Korotaeva TV, Korsakova YuL, Loginova EYu, et al. Psoriatic arthritis. Clinical guidelines for diagnosis and treatment. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2018;12(2):22-35. (In Russ.)]. doi: 10/14412/1996-7012-2018-2-22-35.
3. Gladman DD. Clinical features and diagnostic considerations in psoriatic arthritis. *Rheum Dis Clin North Am*. 2015 Nov;41(4): 569-79. doi: 10.1016/j.rdc.2015.07.003. Epub 2015 Sep 5.
4. Haddad A, Johnson SR, Somaily M, et al. Psoriatic arthritis mutilans: clinical and radiographic criteria. A systematic review. *J Rheumatol*. 2015 Aug;42(8):1432-8. doi: 10.3899/jrheum.141545. Epub 2015 Jun 15.
5. Ritchlin CT, Colbert RA, Gladman DD. Psoriatic arthritis. *N Engl J Med*. 2017 Mar 9; 376(10):957-70. doi: 10.1056/NEJMr1505557.
6. Koolae RM, Takeshita J, Ogdie A. Epidemiology and natural history of psoriatic arthritis: an update. *Curr Derm Rep*. 2013;(2): 66-76. doi: 10.1007/s13671-012-0032-8.
7. Polachek A, Chandran V, Gladman DD, et al. Clinical Enthesitis in a Prospective Longitudinal Psoriatic Arthritis Cohort: Incidence, Prevalence, Characteristics, and Outcome. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2017 Nov;69(11):1685-91. doi: 10.1002/acr.23174. Epub 2017 Sep 21.
8. Zabotti P, Mandl G, Zampogna, et al. One year in review 2018: ultrasonography in rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. Jul-Aug 2018;36(4): 519-25. Epub 2018 Jul 19.
9. Perrotta FM, Astorri D, Zappia M, et al. An ultrasonographic study of enthesitis in early psoriatic arthritis patients naive to traditional and biologic DMARDs treatment. *Rheumatol Int*. 2016 Nov;36(11):1579-83. doi: 10.1007/s00296-016-3562-8. Epub 2016 Sep 6.
10. Mease PJ. Measures of psoriatic arthritis: Tender and Swollen Joint Assessment, Psoriasis Area and Severity Index (PASI), Nail Psoriasis Severity Index (NAPSI), Modified Nail Psoriasis Severity Index (mNAPSI), Mander/Newcastle Enthesitis Index (MEI), Leeds Enthesitis Index (LEI), Spondyloarthritis Research Consortium of Canada (SPARCC), Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesis Score (MASES), Leeds Dactylitis Index (LDI), Patient Global for Psoriatic Arthritis, Dermatology Life Quality Index (DLQI), Psoriatic Arthritis Quality of Life (PsAQOL), Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue (FACIT-F), Psoriatic Arthritis Response Criteria (PsARC), Psoriatic Arthritis Joint Activity Index (PsAJAI), Disease Activity in Psoriatic Arthritis (DAPSA), and Composite Psoriatic Disease Activity Index (CPDAI). *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011 Nov;63 Suppl 11: S64-85. doi: 10.1002/acr.20577.
11. Balint PV, Terslev L, Aegerter P, et al. Reliability of a consensus-based ultrasound definition and scoring for enthesitis in spondyloarthritis and psoriatic arthritis: an OMERACT US initiative. *Ann Rheum Dis*. 2018 Dec;77(12):1730-35. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-213609. Epub 2018 Aug 3.

11. Balint PV, Kane D, Wilson H, et al. Ultrasonography of enthesal insertions in the lower limb in spondyloarthropathy. *Ann Rheum Dis*. 2002 Oct;61(10):905-10. doi: 10.1136/ard.61.10.905.
12. Milutinovic S, Radunovic G, Veljkovic K, et al. Construct validity and sensitivity to change of Belgrade Ultrasound Enthesitis Score in patients with spondyloarthritis: a pilot study. *Rheumatol Int*. 2018 Mar;38(3):383-91. doi: 10.1007/s00296-017-3898-8. Epub 2017 Dec 13.
13. Eder L, Jayakar J, Thavaneswaran A, et al. Is the Madrid Sonographic Enthesitis Index useful for differentiating psoriatic arthritis from psoriasis alone and healthy controls? *J Rheumatol*. 2014 Mar;41(3):466-72. doi: 10.3899/jrheum.130949. Epub 2014 Feb 1.
14. Alcalde M, Acebes, JC, Cruz M, et al. A Sonographic Enthesitic Index of lower limbs is a valuable tool in the assessment of ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2007 Aug;66(8):1015-9. doi: 10.1136/ard.2006.062174. Epub 2006 Dec 7.
15. Puksic S, Bolton-King P, Sexton J, et al. DAPSA and ultrasound show different perspectives of psoriatic arthritis disease activity: results from a 12-month longitudinal observational study in patients starting treatment with biological disease-modifying antirheumatic drugs. *RMD Open*. 2018 Nov 5;4(2):e000765. doi: 10.1136/rmdopen-2018-000765. eCollection 2018.
16. Ibrahim G, Groves C, Chandramohan M, et al. Clinical and Ultrasound Examination of the Leeds Enthesitis Index in Psoriatic Arthritis and Rheumatoid Arthritis. *ISRN Rheumatol*. 2011;2011:731917. doi: 10.5402/2011/731917. Epub 2011 May 4.
17. Van der Ven M, Karreman MC, Weel Aeam, et al. Adding ultrasound to clinical examination reduced frequency of enthesitis in primary care psoriasis patients with musculoskeletal complaints. *Clin Exp Rheumatol*. Nov-Dec 2016;34(6):1020-25. Epub 2016 Sep 8.
18. Florescu A, Vere CC, Florescu LM, et al. Clinical and Ultrasound Assessment of Enthesis in Psoriatic Arthritis in a Romanian Cohort. *Curr Health Sci J*. Oct-Dec 2018;44(4):347-51. doi: 10.12865/CHSJ.44.04.04. Epub 2018 Dec 31.

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
17.07.2020/23.08.2020/29.08.2020

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.

Файрушина И.Ф. <https://orcid.org/0000-0002-5975-4822>
Кириллова Э.Р. <https://orcid.org/0000-0002-2152-7472>
Абдулганиева Д.И. <https://orcid.org/0000-0001-7069-2725>
Сухорукова Е.В. <https://orcid.org/0000-0001-6274-4636>
Мухаметшина Э.И. <https://orcid.org/0000-0002-9778-8302>

Возможности скрининга высокого риска поражения осевого скелета при псориатическом артрите

Губарь Е.Е., Логинова Е.Ю., Корсакова Ю.Л., Глухова С.И., Коротаева Т.В.

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой»

Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А

Цель исследования — определение совокупности признаков, прогностически значимых для выявления высокого риска поражения осевого скелета при раннем псориатическом артрите (рПсА).

Пациенты и методы. Обследовано 95 больных (47 мужчин и 48 женщин) с длительностью периферического артрита ≤ 2 лет, соответствовавших критериям ПсА CASPAR (2006). Клиническая характеристика пациентов была представлена в ранее опубликованной работе. Всем пациентам проводили стандартное обследование, определение признаков воспалительной боли в спине (ВБС) по критериям ASAS, а также наличия HLA-B27, рентгенографию костей таза; 79 пациентам, независимо от наличия у них ВБС, выполняли магнитно-резонансную томографию (МРТ) крестцово-подвздошных суставов на низкопольном аппарате Signa Ovation 0,35 Т. Сакроилиит (СИ) по данным рентгенографии (рСИ) считался достоверным при наличии двусторонних изменений, соответствующих как минимум II стадии, или односторонних изменений как минимум III стадии по Kellgren. СИ по данным МРТ (МРТ-СИ) расценивался как активный при выявлении в режиме STIR остеоита в прилежащих к суставу костях как минимум на двух срезах или при наличии двух сигналов на одном срезе. Результаты рентгенографии и МРТ оценивались независимым рентгенологом. Площадь поражения кожи определялась по BSA: при вовлечении $< 3\%$ она считалась незначительной, 3–10% — умеренной и $> 10\%$ — распространенной.

Пациенты были разделены на две группы. В 1-ю группу вошли 65 (68,4%) больных с аксиальными проявлениями ПсА (аксПсА): ВБС, и/или рСИ, и/или МРТ-СИ; во 2-ю — 30 (31,6%) пациентов без аксиальных проявлений, только с периферическим ПсА (нПсА). Для выделения группы признаков, наиболее характерных для аксПсА, был использован многомерный пошаговый дискриминантный анализ.

Результаты и обсуждение. Сравнительный анализ двух групп показал, что среди больных с аксПсА было значимо больше лиц мужского пола, чем при нПсА: 39 (60%) и 8 (26,7%) соответственно ($p=0,003$). Позитивность по HLA-B27 также чаще выявлялась при аксПсА, чем при нПсА: у 30 (46,6%) и у 7 (23,3%) пациентов соответственно ($p=0,02$). В группе аксПсА было достоверно больше лиц с умеренной и высокой активностью заболевания по DAS, высоким уровнем СРБ и более тяжелым поражением кожи (BSA $> 3\%$).

Получено следующее дискриминантное классификационное правило, ассоциированное с аксПсА: $1,566$ (если СРБ > 5 мг/л) + $0,957$ (если HLA B-27+) + $0,986$ (если BSA $> 3\%$) + $1,845$ (если активность по DAS умеренная или высокая) + $0,6$ (если пол мужской) $> 3,751$ ($p=0,0025$). Чувствительность модели составила 68%, специфичность — 73%.

Заключение. Совокупность таких признаков, как мужской пол, позитивность по HLA-B27, высокая или умеренная активность по индексу DAS, СРБ > 5 мг/л, BSA $> 3\%$, прогностически значима для выявления высокого риска поражения осевого скелета при рПсА. Предложенная математическая модель может использоваться для скрининга пациентов с целью ранней диагностики аксиального поражения при рПсА.

Ключевые слова: риск аксиального поражения; ранний псориатический артрит; скрининг.

Контакты: Елена Ефимовна Губарь; gubarelena@yandex.ru

Для ссылки: Губарь ЕЕ, Логинова ЕЮ, Корсакова ЮЛ и др. Возможности скрининга высокого риска поражения осевого скелета при псориатическом артрите. Современная ревматология. 2020;14(3):34–38. DOI: 10.14412/1996-7012-2020-3-34-38

Possibilities of screening for a high-risk axial skeletal lesion in psoriatic arthritis

Gubar E.E., Loginova E.Yu., Korsakova Yu.L., Glukhova S.I., Korotaeva T.V.

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow

34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia

Objective: to determine a set of signs that are prognostically significant for identifying a high-risk axial skeletal lesion in early psoriatic arthritis (ePsA).

Patients and methods. Examinations were made in 95 patients (47 men and 48 women) with peripheral arthritis lasting for ≤ 2 years, who met the 2006 Classification Criteria for Psoriatic Arthritis (CASPAR). The clinical characteristics of the patients were presented in our previously published work. In all the patients, a standard examination was made and the signs of inflammatory back pain (IBP) were identified according to the Assessment of SpondyloArthritis International Society (ASAS) criteria, the presence of human leukocyte antigen B27 (HLA-B27) was determined, and pelvic bone X-ray was done; regardless of whether they had IBP, 79 patients underwent magnetic resonance imaging (MRI) of the sacroiliac joints using a low-field Signa Ovation 0.35 T. Sacroiliitis (SI) diagnosed based on radiography (rSI) was considered reliable if there were bilateral changes corresponding to at least Stage II or unilateral changes corresponding to at least Stage III according to the Kellgren system. SI diagnosed based on MRI (MRI-SI) was regarded as active when osteitis was detected in the STIR mode in the bones adjacent to the joint on at least two slices or in the presence of two signals in a slice. X-ray and MRI results were assessed by an independent radi-

ologist. The extent of a skin lesion was determined from the body surface area (BSA): the extent was regarded insignificant, moderate, and significant with involvements of <3%, 3–10%, and >10%, respectively.

The patients were divided into two groups. Group 1 included 65 (68.4%) patients with the manifestations of axial PsA (axPsA): IBP, and/or rSI, and/or MRI-SI; Group 2 consisted of 30 (31.6%) patients without axial manifestations, only with peripheral PsA (pPsA). Multivariate stepwise discriminant analysis was used to identify a group of signs that were most characteristic of axPsA.

Results and discussion. Comparative analysis of the two groups showed that there were more males among patients with axPsA than among those with pPsA (39 (60%) and 8 (26.7%), respectively) ($p=0.003$). HLA-B27 positivity was also more often detected in patients with axPsA than in those with pPsA (30 (46.6%) and 7 (23.3%) patients, respectively) ($p=0.02$). In the axPsA group, there were significantly more individuals with moderate and high DAS, high CRP levels, and a more severe skin lesion ($BSA >3\%$).

The investigators obtained the following discriminant classification rule associated with axPsA: 1.566 (if CRP is >5 mg/L) + 0.957 (if HLA-B27 is positive) + 0.986 (if BSA is $>3\%$) + 1.845 (if DAS is moderate or high) + 0.6 (if the sex is male) >3.751 ($p=0.0025$). The sensitivity and specificity of the model were 68% and 73%, respectively.

Conclusion. The combination of signs, such as male sex, HLA-B27 positivity, high or moderate DAS, CRP >5 mg/L, the extent of skin lesions according to BSA $>3\%$, is prognostically significant for identifying high-risk axial skeletal lesion in ePSA. The proposed mathematical model can be used to screen patients for the early diagnosis of an axial lesion in ePSA.

Keywords: risk for axial lesion; early psoriatic arthritis; screening.

Contact: Elena Efimovna Gubar; gubarelena@yandex.ru

For reference: Gubar EE, Loginova EYu, Korsakova YuL, et al. Possibilities of screening for a high-risk axial skeletal lesion in psoriatic arthritis. *Sovremennaya Revmatologiya*=*Modern Rheumatology Journal*. 2020;14(3):34–38. DOI: 10/14412/1996-7012-2020-3-34-38

Поражение осевого скелета при псориатическом артрите (ПсА), по данным разных авторов, варьируется от 25 до 70% [1, 2]. Столь широкий диапазон данных связан с тем, что до настоящего времени нет общепринятой международной дефиниции аксиального ПсА (аксПсА) и не сформирован единый подход к его диагностике. Недостаточное выявление аксиального поражения при ПсА является нерешенной проблемой не только в Российской Федерации, но и в мире, что обусловлено следующими факторами:

- возможностью субклинического (безболевого) течения аксиального поражения [3];
- отсутствием четких критериев диагноза «аксиальный псориатический артрит» [2];
- отсутствием общепринятых международных рекомендаций по визуализации аксиальных структур у больных ПсА;
- низкой осведомленностью врачей;
- отсутствием простых и доступных методов скрининга в реальной клинической практике.

Согласно международным рекомендациям по лечению ПсА [4, 5], наличие у пациента аксиального поражения имеет самостоятельное значение для выбора терапии. Синтетические базисные противовоспалительные препараты, которые успешно применяются для лечения периферического артрита, неэффективны при вовлечении в воспалительный процесс осевого скелета [5]. При аксиальном поражении, в случае недостаточной эффективности нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), рекомендуется сразу назначать генно-инженерные биологические препараты: ингибиторы фактора некроза опухоли α или ингибиторы интерлейкина 17A [5]. Кроме того, в настоящее время имеются данные о более тяжелом течении ПсА при вовлечении в воспалительный процесс осевого скелета по сравнению только с периферическими формами заболевания [2, 6], что свидетельствует о необходимости активного выявления ревматологами аксиальных форм ПсА для своевременного назначения адекватной терапии. Эта проблема имеет важное социальное значение, что обусловлено высокой частотой аксиального поражения у молодых мужчин и его негативным

влиянием на трудоспособность. Таким образом, запаздывание с диагностикой поражения осевого скелета при раннем ПсА (рПсА) крайне нежелательно. Сегодня отсутствуют объективные методы скрининга, позволяющие определить высокий риск поражения осевого скелета при ПсА.

Цель исследования — определение совокупности признаков, прогностически значимых для выявления высокого риска поражения осевого скелета при рПсА.

Пациенты и методы. В исследование включено 95 пациентов: 47 мужчин и 48 женщин с диагнозом ПсА, установленным в соответствии с критериями CASPAR (Classification criteria for Psoriatic ARthritis, 2006), с длительностью периферического артрита ≤ 2 лет; клиническая характеристика пациентов этой когорты представлена нами ранее [7]. Пациентов с болью в спине/шее или с ограничением подвижности позвоночника в исследование не включали. Активность ПсА оценивали по индексу DAS. Активность ПсА считали низкой при DAS от $>1,6$ до $\leq 2,4$, умеренной — при DAS от $>2,4$ до $\leq 3,7$, высокой — при DAS $>3,7$, ремиссия определялась при DAS $<1,6$. Всем пациентам проводили стандартное клиническое обследование, при целенаправленном опросе уточняли наличие признаков воспалительной боли в спине (ВБС) по критериям ASAS (Assessment of SpondyloArthritis international Society) [8], выполняли стандартную рентгенографию костей таза. Сакроилиит (СИ) по данным рентгенографии (рСИ) считали достоверным при наличии изменений, соответствующих модифицированным Нью-Йоркским критериям: двусторонний $\geq$ II стадии или односторонний $\geq$ III стадии по Kellgren. Дополнительно 79 пациентам, независимо от наличия у них ВБС, была проведена магнитно-резонансная томография (МРТ) крестцово-подвздошных суставов (КПС) на низкопольном аппарате Signa Ovation 0,35 T. СИ по данным МРТ (МРТ-СИ) определяли как активный при выявлении в режиме STIR зоны отека костного мозга (ОКМ) в прилежащих к суставу костях как минимум на двух последовательных срезах или при наличии ≥ 2 зон ОКМ на одном срезе. Серологическое типирование антигена HLA-B27 методом полимеразной цепной реакции было

Пошаговый дискриминантный анализ, ассоциированный с аксПсА
Stepwise discriminant analysis associated with axPsA

Показатель, баллы	Функция классификации			p
	нет аксиального поражения	аксиальное поражение	дискриминантный коэффициент (весовой коэффициент)	
СРБ >5 мг/л – 1 СРБ ≤5 мг/л – 0	3,072	4,638	1,566	0,038
HLA B-27 (+) – 1 HLA B-27 (-) – 0	0,331	1,288	0,957	0,107
BSA >3% – 1 BSA ≤3% – 0	0,902	1,888	0,986	0,118
DAS умеренная и высокая активность – 1 DAS низкая активность – 0	13,163	15,008	1,845	0,098
Пол мужской – 1 Пол женский – 0	3,369	3,969	0,600	0,3
Константа	8,057	11,808	3,751	

проведено 93 пациентам. Площадь поражения кожи оценивали по Body Surface Area (BSA): при вовлечении <3% ее считали незначительной, 3–10% – умеренной и >10% – распространенной.

Для сравнительного анализа пациенты были разделены на две группы. В 1-ю группу вошли 65 (68,4%) больных, имевших аксиальные проявления (аксПсА): ВБС, и/или рСИ, и/или МРТ-СИ; во 2-ю – 30 (31,6%) пациентов без аксиальных проявлений (только периферический ПсА – пПсА).

С целью выделения группы признаков, наиболее характерных для больных с аксПсА, был использован многомерный пошаговый дискриминантный анализ. Расчет выполнен на персональном компьютере с использованием приложения Microsoft Excel и пакета статистического анализа данных Statistica 10 for Windows (StatSoft Inc., USA).

Результаты. В группе аксПсА было статистически значимо больше лиц мужского пола, чем в группе пПсА: 39 (60%) и 8 (26,7%) соответственно ($p=0,003$). Позитивность по HLA-B27 также чаще выявлялась при аксПсА, чем при пПсА: у 30 (46,6%) и у 7 (23,3%) пациентов соответственно ($p=0,02$). При аксПсА активность заболевания была значимо выше, чем при пПсА: умеренная и высокая активность по DAS выявлена у 64 (98,5%) и 22 (73,3%) больных соответственно ($p=0,015$).

При аксПсА уровень СРБ превышал 5 мг/л значимо чаще, чем при отсутствии поражения осевого скелета – в 89,2 и 63,3% случаях соответственно (отношение шансов, ОШ 4,80; 95% доверительный интервал, ДИ 1,63–14,13; $p=0,004$).

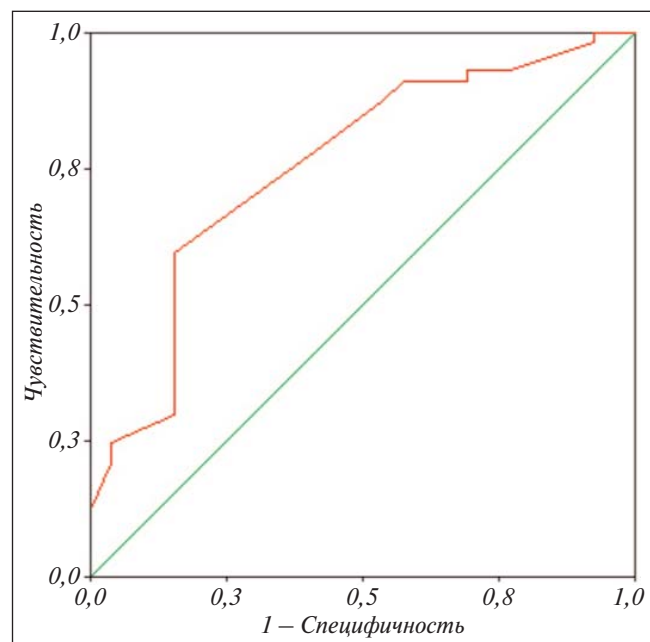
В группе аксПсА значимо чаще выявлялось умеренное поражение кожи (BSA >3%), чем в группе пПсА – у 24 (40,7%) из 59 и у 4 (14,8%) из 27 пациентов соответственно (ОШ 3,94; 95% ДИ 1,21–12,86; $p=0,023$).

Совокупность таких признаков, как мужской пол, позитивность по HLA-B27, высокая или умеренная активность заболевания по индексу DAS, СРБ >5 мг/л, площадь поражения кожи по BSA >3%, оказалась прогностически значимой для выявления высокого риска вовлечения в воспалительный процесс осевого скелета при рПсА.

Получено следующее дискриминантное классификационное правило, ассоциированное с аксПсА:

1,566 (если СРБ >5 мг/л) + 0,957 (если выявлен HLA B-27) + 0,986 (если BSA >3%) + 1,845 (если активность по DAS умеренная или высокая) + 0,6 (если пол мужской) >3,751 ($p=0,0025$; см. таблицу и рисунок). Чувствительность модели составила 68%, специфичность – 73%.

Для экспресс-оценки высокого риска поражения осевого скелета при рПсА необходимо определить: уровень СРБ, наличие HLA-B27, площадь поражения кожи по BSA, активность заболевания по индексу DAS, пол пациента. На



РОК-кривая определения чувствительности и специфичности дискриминантного классификационного правила, ассоциированного с аксПсА. Для пороговой точки 3,711 чувствительность модели составила 79%, специфичность – 57,7%.

Площадь под РОК-кривой – 0,756 (95% ДИ 0,642–0,869)
The ROC curve for determining the sensitivity and specificity of the discriminant classification rule associated with axPsA. For the cut-off point of 3.711, the sensitivity and specificity of the model were 79% and 57.7%, respectively. The area under the ROC curve is 0.756 (95% CI, 0.642–0.869)

основании полученных данных, вычисляют показатель «У» по формуле:

$$Y = 1,566 \times X_1 + 0,957 \times X_2 + 0,986 \times X_3 + 1,845 \times X_4 + 0,6 \times X_5,$$

где: X_1 — уровень СРБ (мг/л), если СРБ >5 мг/л, то присваивают 1 балл, если СРБ ≤ 5 мг/л — 0 баллов; X_2 — наличие антигена HLA-B27, если выявлен HLA-B27 — 1 балл, если не выявлен — 0 баллов; X_3 — площадь поражения кожи по BSA, если BSA $>3\%$ — 1 балл, если $\leq 3\%$ — 0 баллов; X_4 — активность заболевания по DAS, если активность умеренная или высокая (DAS $>2,4$) — 1 балл, если низкая или ремиссия — 0 баллов; X_5 — пол пациента, если пол мужской — 1 балл, если пол женский — 0 баллов. При значении «У» $>3,75$ определяют наличие высокого риска поражения осевого скелета при рПсА.

Между группами аксПсА и пПсА имелись и другие значимые различия: больные аксПсА были моложе, длительность артрита у них была меньше, а значения субъективной оценки активности заболевания и боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) — достоверно хуже, чем у пациентов без аксиального поражения [7]. Но эти признаки при использовании многомерного пошагового дискриминантного анализа оказались прогностически незначимыми для диагностики аксиального поражения.

Обсуждение. Диагностика аксиального поражения при ПсА требует комплексного обследования, включающего прицельное выявление у пациента ВБС и визуализацию аксиальных структур.

Для выявления ВБС используют критерии ASAS [8]. Однако у 25% больных ПсА, имеющих поражение осевого скелета, ВБС отсутствует [7, 9]. Более чем у половины больных ПсА (от 55,6 до 60,3%, по нашим данным), у которых была выявлена ВБС, она имеет эпизодический и слабо выраженный характер [4, 7], часто единственной ее локализацией является шейный отдел позвоночника [4]. Пациенты не всегда активно сообщают врачу о наличии у них подобной боли в шее/спине [4]. Некоторые авторы считают, что ВБС при аксПсА соответствует критериям ASAS только при высокой активности заболевания: боль в спине ≥ 4 по ВАШ, BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) ≥ 4 , несмотря на применение НПВП [10]. Поэтому ВБС не является надежным признаком вовлечения осевого скелета при ПсА, а чувствительность критериев ВБС (ASAS) ниже при аксПсА, чем при анкилозирующем спондилите (АС) [11]. Не случайно при обследовании больших когорт пациентов с ПсА ВБС была выявлена только в 15% случаев [12]. В связи с характерной особенностью аксПсА — возможностью безболевого течения осевого поражения — существующие методы его диагностики не могут быть применены в полной мере.

Поскольку до настоящего времени консенсус в отношении дефиниции и критериев диагноза аксПсА не достигнут, в исследованиях для подтверждения поражения осевого скелета используются разные методы визуализации: рентгенография КПС (наиболее часто) [11], а также шейного и поясничного отделов позвоночника (реже) [9], в отдельных работах при рПсА применяли МРТ КПС [7]. Большинство авторов [11] диагностируют аксиальное поражение при наличии у пациента рентгенологических признаков достоверного СИ, т. е. соответствующего модифицированным Нью-

Йоркским критериям [13], хотя в ряде исследований маркером аксиального поражения считают наличие хотя бы одностороннего СИ как минимум II стадии [14]. Нам представляется, что такой подход к диагностике СИ при ПсА вполне оправдан. По данным М. Нагооп и соавт. [14], при аксПсА чаще выявляется асимметричный СИ, для которого характерны менее выраженные структурные повреждения в КПС. Интересно, что подобный фенотип аксПсА ассоциирован не с HLA-B27, а с HLA-B*0801 [14].

Важно помнить, что достоверные рентгенологические изменения в КПС формируются не на начальных стадиях заболевания. У наших пациентов, имевших аксиальное поражение при ранних формах периферического артрита, рСИ был выявлен в 44,6% случаев [4]. Кроме того, интерпретация рентгенологических изменений, соответствующих ранним стадиям СИ (II стадия), часто вызывает затруднения ввиду анатомических особенностей КПС [15] и требует специальной квалификации рентгенолога. Необходимо также учитывать, что при ПсА, в отличие от АС, возможно поражение позвоночника и без СИ (до 33% случаев, по данным D.R. Jadon и соавт. [9]), что требует дополнительного проведения рентгенографии и/или МРТ шейного и поясничного отделов позвоночника. Известно также, что рентгенологические изменения в шейном отделе позвоночника встречаются примерно у 70–75% больных ПсА, и это значительно превышает частоту развития у них СИ [16].

При рентгенографии шейного и поясничного отделов позвоночника аксиальное поражение устанавливают при наличии как минимум одного синдесмофита/парасиндесмофита [9]. В то же время поражение задних структур (сужение и анкилоз дугоотростчатых суставов), особенно шейного отдела позвоночника, встречается часто — в 28% случаев [17]. Изменения дугоотростчатых суставов могут выявляться и у пациентов, не имеющих синдесмофитов, что также свидетельствует об аксиальном поражении, хотя и не всегда учитывается при диагностике аксПсА.

Обсуждая возможность выявления активного воспаления в области КПС при МРТ, следует иметь в виду, что остит определяется далеко не у всех пациентов с аксиальным поражением и не на всех этапах заболевания. Активный СИ по данным МРТ был диагностирован нами у 43,1% пациентов, имевших аксиальное поражение при рПсА [4]. По данным L. Williamson и соавт. [18], при ПсА наличие признаков активного СИ при МРТ не коррелирует с наличием ВБС.

Таким образом, очевидна сложность диагностики аксиального поражения при ПсА и необходимость использования у таких пациентов комплексного подхода. С одной стороны, для оценки результатов инструментального обследования требуются высококвалифицированные радиологи, а с другой — наличие дорогостоящего МРТ-оборудования, что бывает трудно реализовать в реальной клинической практике. В связи с этим внедрение в клиническую практику простых методов скрининга упростит выявление больных с высоким риском поражения осевого скелета при ПсА, позволит сократить сроки обследования и будет способствовать своевременному назначению адекватной терапии. Предложенная нами математическая модель является эффективным методом оценки высокого риска поражения осевого скелета при рПсА.

1. Fernandez-Sueiro JL. The challenge and need of defining axial psoriatic arthritis. *J Rheumatol*. 2009 Dec;36(12):2633-4. doi: 10.3899/jrheum.091023..
2. Mease PJ, Palmer JB, Liu M, et al. Influence of Axial Involvement on Clinical Characteristics of Psoriatic Arthritis: Analysis from the Corrona Psoriatic Arthritis/Spondyloarthritis Registry. *J Rheumatol*. 2018 Oct;45(10):1389-96. doi: 10.3899/jrheum.171094. Epub 2018 Jul 1.
3. Aydin SZ, Kucuksahin O, Kilic L, et al. Axial psoriatic arthritis: the impact of under-diagnosed disease on outcomes in real life. *Clin Rheumatol*. 2018 Dec;37(12):3443-48. doi: 10.1007/s10067-018-4173-4. Epub 2018 Jun 13.
4. Van der Heijde D, Ramiro S, Landewe R, et al. 2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2017 Jun;76(6):978-91. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210770. Epub 2017 Jan 13.
5. Singh JA, Guyatt G, Ogdie A, et al. 2018 American College of Rheumatology/National Psoriasis Foundation Guideline for the Treatment of Psoriatic Arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2019 Jan;71(1):2-29. doi: 10.1002/acr.23789. Epub 2018 Nov 30.
6. Губарь ЕЕ, Логинова ЕЮ, Коротаева ТВ и др. Сравнительная характеристика раннего псориатического артрита с поражением и без поражения осевого скелета (субанализ общероссийского регистра пациентов с псориатическим артритом). Научно-практическая ревматология. 2019;57(6):636-41. [Gubar' EE, Loginova EYu, Korotaeva TV, et al. Comparative characteristics of early psoriatic arthritis with and without axial skeleton injury (a subanalysis of the all-Russian registry of patients with psoriatic arthritis). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2019;57(6):636-41. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2019-636-641
7. Губарь ЕЕ, Логинова ЕЮ, Смирнов АВ и др. Клинико-инструментальная характеристика аксиального поражения при раннем периферическом псориатическом артрите. (Данные исследования РЕМАРКА). Научно-практическая ревматология. 2018;56(1):34-40. [Gubar' EE, Loginova EYu, Smirnov AV, et al. Clinical and instrumental characteristics of axial lesion in early peripheral psoriatic arthritis (data of a REMARCA study). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(1):34-40. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2018-34-40
8. Sieper J, van der Heijde DM, Landewe R, et al. New criteria for inflammatory back pain in patients with chronic back pain: a real patient exercise by experts from the Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS). *Ann Rheum Dis*. 2009 Jun;68(6):784-8. doi: 10.1136/ard.2008.101501. Epub 2009 Jan 15..
9. Jadon DR, Sengupta R, Nightingale A, et al. Axial Disease in Psoriatic Arthritis study: defining the clinical and radiographic phenotype of psoriatic spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2017 Apr;76(4):701-7. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209853. Epub 2016 Dec 2.
10. Haroon M, Gallagher P, FitzGerald O. Inflammatory back pain criteria perform well in subset of patients with active axial psoriatic arthritis but not among patients with established axial disease. *Ann Rheum Dis*. 2019 Jul;78(7):1003-04. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-214583. Epub 2018 Dec 14.
11. Aydin SZ, Kilic L, Kucuksahin O, et al. Performances of inflammatory back pain criteria in axial psoriatic arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2017 Nov 1;56(11):2031-32. doi: 10.1093/rheumatology/keu307.
12. Baraliakos X, Coates LC, Braun J. The involvement of the spine in psoriatic arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. Sep-Oct 2015;33(5 Suppl 93):S31-5. Epub 2015 Oct 15.
13. Van der Linden S, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis Rheum*. 1984 Apr;27(4):361-8. doi: 10.1002/art.1780270401.
14. Haroon M, Winchester R, Giles JT, et al. Clinical and genetic associations of radiographic sacroiliitis and its different patterns in psoriatic arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. Mar-Apr 2017;35(2):270-76. Epub 2016 Dec 13.
15. Wanders AJ, Landewe RB, Spoorbergen A, et al. What is the most appropriate radiologic scoring method for ankylosing spondylitis? A comparison of the available methods based on the Outcome Measures in Rheumatology Clinical Trials filter. *Arthritis Rheum*. 2004 Aug;50(8):2622-32. doi: 10.1002/art.20446.
16. Salvarani C, Macchioni P, Cremonesi T, et al. The cervical spine in patients with psoriatic arthritis: a clinical, radiological and immunogenetic study. *Ann Rheum Dis*. 1992 Jan;51(1):73-7. doi: 10.1136/ard.51.1.73.
17. Laiho K, Kauppi M. The cervical spine in patients with psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2002 Jul;61(7):650-2. doi: 10.1136/ard.61.7.650.
18. Williamson L, Dockerty JL, Dalbeth N. Clinical assessment of sacroiliitis and HLA-B27 are poor predictors of sacroiliitis diagnosed by magnetic resonance imaging in psoriatic arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2004 Jan;43(1):85-8. doi: 10.1093/rheumatology/keg475. Epub 2003 Sep 16.

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
7.06.05.2020/9.07.2020/13.07.2020

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Исследование выполнено в рамках научной темы № 398 «Патогенетические особенности и персонализированная терапия анкилозирующего спондилита и псориатического артрита» и в рамках технологии «Клинико-инструментальная характеристика аксиального поражения при псориатическом артрите», утвержденных Ученым советом ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой». По результатам исследования был получен патент на изобретение — заявка №2020111499/14(019384).

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 №398 «Pathogenetic features and personalized therapy of ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis» and within the framework of technology «Clinical and instrumental characteristics of an axial lesion in psoriatic arthritis», approved by the Academic Council of the V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology. A patent for an invention was obtained according to the results of the study: Application №2020111499/14 (019384).

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.

Губарь Е.Е. <https://orcid.org/000-0001-5015-7143>
Логинова Е.Ю. <https://orcid.org/000-0001-6875-4552>
Корсакова Ю.Л. <https://orcid.org/000-0001-5968-2403>
Глухова С.И. <https://orcid.org/000-0002-4285-0869>
Коротаева Т.В. <https://orcid.org/000-0003-0579-1131>

Ассоциация полиморфизмов генов *ERAP1* и *IL23R* с анкилозирующим спондилитом

Якубова У.А., Бугрова О.В., Нагорнова К.А.

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

В настоящее время остается нерешенным вопрос о причинах развития внеаксиальных и внескелетных проявлений анкилозирующего спондилита (АС) и возможном влиянии генетических аспектов на его течение и клинические особенности.

Цель исследования — изучение ассоциации полиморфных маркеров rs10050860 и rs17482078 гена *ERAP1* и rs11209026 гена *IL23R* с развитием АС и особенностями его клинических проявлений.

Пациенты и методы. Проведена аллель-специфическая полимеразная цепная реакция для оценки аллелей и соответствующих генотипов полиморфизмов генов *ERAP1* и *IL23R* у 70 пациентов (49 мужчин и 21 женщина, средний возраст 38 [31; 49] лет) с АС и 20 здоровых доноров. У пациентов оценивали индексы активности, СОЭ, СРБ, внеаксиальные и внескелетные проявления АС на момент исследования и в анамнезе.

Результаты и обсуждение. Результаты генотипирования показали достоверную ассоциацию исследуемых маркеров с АС. Носительство генотипа С/Т полиморфных маркеров rs10050860 и rs17482078 гена *ERAP1* ассоциировано с периферическим артритом в анамнезе ($p=0,029$) и наличием неполной блокады правой ножки пучка Гиса (НБПНПГ; $p=0,003$ и $p=0,006$); носительство генотипа G/A маркера rs11209026 гена *IL23R* было достоверно связано с псориазом ($p=0,017$) и НБПНПГ ($p=0,03$) у пациентов с АС.

Заключение. Полиморфные маркеры генов *ERAP1* и *IL23R* ассоциированы с риском развития АС в данной выборке пациентов. Имеется значимая связь между исследуемыми полиморфизмами и некоторыми клиническими проявлениями АС, что может рассматриваться как предиктор более тяжелого течения заболевания.

Ключевые слова: анкилозирующий спондилит; *ERAP1*; *IL23R*; клинические особенности; внескелетные проявления.

Контакты: Ульяна Андреевна Якубова; yakubova.uliana@yandex.ru

Для ссылки: Якубова УА, Бугрова ОВ, Нагорнова КА. Ассоциация полиморфизмов генов *ERAP1* и *IL23R* с анкилозирующим спондилитом. Современная ревматология. 2020;14(3):39–44. DOI: 10.14412/1996-7012-2020-3-39-44

Association of *ERAP1* and *IL23R* gene polymorphisms with ankylosing spondylitis

Yakubova U.A., Bugrova O.V., Nagornova K.A.

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

Currently, the causes of extra-axial and extra-skeletal manifestations of ankylosing spondylitis (AS) and the possible impact of genetic aspects on its course and clinical features remain unresolved.

Objective: to investigate the association of the polymorphic markers rs10050860 and rs17482078 in the *ERAP1* gene and rs11209026 in the *IL23R* gene with the development and clinical manifestations of AS.

Patients and methods. An allele-specific polymerase chain reaction assay was carried out to assess the alleles and corresponding genotypes of *ERAP1* and *IL23R* gene polymorphisms in 70 patients (49 men and 21 women; mean age, 38 [31; 49] years) with AS and in 20 healthy donors. The activity indices, ESR, CRP, and extra-axial and extra-skeletal manifestations of AS were assessed in patients at the time of the investigation and in their history.

Results and discussion. The results of genotyping showed a significant association of the studied markers with AS. The carriage of the C/T genotype of the polymorphic markers rs10050860 and rs17482078 in the *ERAP1* gene was associated with the history of peripheral arthritis ($p=0.029$) and the presence of incomplete right bundle branch block (IRBBB) ($p=0.003$ and $p=0.006$); the carriage of the G/A genotype of the marker rs11209026 in the *IL23R* gene was significantly associated with psoriasis ($p=0.017$) and IRBBB ($p=0.03$) in patients with AS.

Conclusion. The polymorphic markers of the *ERAP1* and *IL23R* genes are associated with the risk of developing AS in this sample of patients. There is a significant correlation between the studied polymorphisms and some clinical manifestations of AS, which can be considered as a predictor of a more severe disease course.

Keywords: ankylosing spondylitis; *ERAP1*; *IL23R*; clinical features; extra-skeletal manifestations.

Contact: Uliana Andreevna Yakubova; yakubova.uliana@yandex.ru

For reference: Yakubova UA, Bugrova OV, Nagornova KA. Association of *ERAP1* and *IL23R* gene polymorphisms with ankylosing spondylitis. Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal. 2020;14(3):39–44. DOI: 10.14412/1996-7012-2020-3-39-44

Анкилозирующий спондилит (АС) — хроническое воспалительное ревматическое заболевание из группы спондилоартритов, для которого характерно обязательное пораже-

ние крестцово-подвздошных суставов и/или позвоночника с исходом в анкилоз. АС относится к тяжелым заболеваниям с разнообразными клиническими симптомами [1]. Внеа-

ксиальные проявления АС включают в себя поражение скелета, кроме позвоночника: артрит, энтезит, дактилит [2]. Особенно важна диагностика таких внеаксиальных проявлений, как поражение нижнечелюстных и тазобедренных суставов, которые служат предикторами более тяжелого течения АС [3–5]. Внескелетные проявления АС – поражение других, помимо опорно-двигательного аппарата, органов и систем, характерное для всей группы СпА. По мнению российских экспертов в области СпА, к внескелетным проявлениям АС следует относить поражение глаз (увеит), кожи (псориаз), кишечника (болезнь Крона и язвенный колит) и сердца в виде нарушения проводящей системы [2, 6]. Однако требует изучения вопрос о причинах развития внеаксиальных и внескелетных проявлений АС и возможном влиянии генетических аспектов на течение и клинические особенности АС, в то время как ассоциация риска развития АС с наличием антигена HLA-B27 и генов, кодирующих *ERAP1* и *IL23R*, подробно описана и продемонстрирована во многих современных исследованиях [7–12].

Цель исследования – изучение связи полиморфных маркеров rs10050860 и rs17482078 гена *ERAP1* и rs11209026 гена *IL23R* с развитием АС и особенностями его клинических проявлений.

Пациенты и методы. В исследование включено 8 пациентов с диагнозом АС, установленным в соответствии с российской версией модифицированных Нью-Йоркских критериев [13], и 62 больных с АС, удовлетворяющих модифицированным Нью-Йоркским критериям 1984 г. [14]. Все участники исследования подписали форму информированного согласия. Среди пациентов было 49 (70%) мужчин и 21 (30%) женщина, средний возраст на момент включения составил 38 [31; 49] лет, продолжительность заболевания – 16 [11; 26] лет. HLA-B27-антиген выявлен у большинства пациентов (92,9%). Общая характеристика больных представлена в табл. 1.

Всем больным проведено всестороннее обследование, согласно клиническим рекомендациям Ассоциации ревматологов России. У всех пациентов определяли индексы: BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index), ASDAS-СРБ (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score по уровню СРБ) [13, 15], BASFI (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index) [15, 16], счет MASES (Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score) [17], наличие внеаксиальных и внескелетных проявления АС на момент исследования и в анамнезе.

Для генотипирования было отобрано несколько однонуклеотидных полиморфизмов (ОНП), ассоциированных с АС, по данным многочисленных исследований: rs10050860 (*ERAP1*), rs17482078 (*ERAP1*) и rs11209026 (*IL23R*) [7–12]. Материалом для молекулярно-генетического исследования служили образцы геномной ДНК, полученные методом переосаждения нуклеиновых кислот с помощью реагента «Пробанк» («ДНК-Технология», Россия) из биоматериала (мазки со слизистой оболочки полости рта) 70 пациентов с АС и 20 здоровых лиц группы контроля, сопоставимых по полу и возрасту. Исследование полиморфных вариантов изучаемых генов проводилось методом аллель-специфической гибридизации в формате полимеразной цепной реакции (ПЦР) с флуоресцентной детекцией в режиме реального времени (TaqMan) с помощью наборов праймеров (НПО «Синтол», Россия) на детектирующем амплификаторе DTlite («ДНК-Технология»,

Таблица 1. Характеристика больных АС (n=70)
Table 1. Characteristics of AS patients (n=70)

Параметр	Значение
Мужчины/женщины, n (%)	49/21 (70/30)
HLA-B27, n (%)	65 (92,9)
Возраст пациентов, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	38 [31; 49]
Возраст начала болезни, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	21 [18; 26]
Длительность болезни, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	16 [11; 26]
Аксиальная форма АС, n (%)	46 (65,7)
BASDAI, баллы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	4,95 [3,5; 6,9]
ASDAS-СРБ, баллы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	3,25 [2,6; 4,2]
СРБ, мг/л, Ме [25-й; 75-й перцентили]	9,02 [3,67; 19,97]
СОЭ, мм/ч, Ме [25-й; 75-й перцентили]	19,5 [10; 30]
BASFI, баллы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	5 [2; 7,1]
Счет MASES, баллы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	3 [2; 5]

Россия). Полученные данные были проверены на соответствие наблюдаемого распределения генотипов теоретически ожидаемому при равновесии Харди–Вайнберга (PXB) [18].

Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета программ Statistica 10. Для описания количественных переменных использовали методы описательной статистики с вычислением медианы (Ме) и межквартильного диапазона [25-й; 75-й перцентили]. Значимость различий частот аллельных вариантов по отдельным полиморфным маркерам и соответствующих генотипов определяли с помощью критерия χ^2 Пирсона, величин отношения шансов (ОШ) и относительного риска (ОР) с 95% доверительным интервалом (ДИ). Значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты. Анализ результатов идентификации генотипов ОНП у больных АС и лиц группы контроля показал, что распределение генотипов изучаемых полиморфизмов генов *ERAP1* и *IL23R* не отклонялось от PXB [18] как у пациентов с АС, так и у здоровых в группе контроля.

По данным статистического анализа, мажорные аллельные варианты С маркеров rs10050860 и rs17482078 гена *ERAP1* значимо чаще встречались у пациентов с АС, чем у здоровых лиц группы контроля (ОШ 3,00; 95% ДИ 1,22–7,41; $p=0,014$ и ОШ 3,10; 95% ДИ 1,33–7,22; $p=0,007$ соответственно). Частоты генотипов данных полиморфных маркеров также значимо различались у больных АС и здоровых лиц (табл. 2) и вносили вклад в ассоциацию с АС. Так, у пациентов с АС носительство гомозигот С/С маркеров rs10050860 и rs17482078 гена *ERAP1* отмечалось в 1,3 раза чаще, чем у здоровых лиц (ОШ 2,67; 95% ДИ 0,92–7,77; $p=0,067$ и ОШ 2,76; 95% ДИ 0,97–7,83; $p=0,052$ соответст-

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ / ORIGINAL INVESTIGATIONS

Таблица 2. Частоты аллелей и генотипов полиморфных маркеров генов *ERAP1* и *IL23R*, ассоциированных с АС
 Table 2. The frequencies of alleles and genotypes of polymorphic markers in the *ERAP1* and *IL23R* genes associated with AS

Ген, ОНП	Аллель, генотип	Частота аллелей и генотипов		χ^2	p	ОШ (95% ДИ)
		больные АС	здоровые (контроль)			
<i>ERAP1</i> rs10050860	C	126 (0,9)	30 (0,75)	6,06	0,014*	3,00 (1,22–7,41)
	T	14 (0,1)	10 (0,25)			0,33 (0,14–0,82)
	C/C	56 (0,80)	12 (0,60)	8,52	0,015*	2,67 (0,92–7,77)
	C/T	14 (0,20)	6 (0,30)			0,58 (0,19–1,79)
	T/T	—	2 (0,10)			0,00
<i>ERAP1</i> rs17482078	C	123 (0,88)	28 (0,7)	7,34	0,007*	3,10 (1,33–7,22)
	T	17 (0,12)	12 (0,3)			0,32 (0,14–0,75)
	C/C	54 (0,77)	11 (0,55)	7,99	0,019*	2,76 (0,97–7,83)
	C/T	15 (0,22)	6 (0,30)			0,64 (0,21–1,94)
	T/T	1 (0,010)	3 (0,15)			0,08 (0,01–0,84)
<i>IL23R</i> rs11209026	G	138 (0,99)	35 (0,88)	10,20	0,002*	9,86 (1,84–52,96)
	A	2 (0,01)	5 (0,12)			0,10 (0,02–0,55)
	G/G	68 (0,97)	15 (0,75)	10,63	0,002*	11,33 (2,00–64,09)
	G/A	2 (0,03)	5 (0,25)			0,09 (0,02–0,50)
	A/A	—	—			—

Примечание. Здесь и в табл. 3–5: p — уровень статистической значимости различий качественных данных по критерию χ^2 Пирсона;

* — значимые различия.

Note. Here and in Tables 3–5: p — the level of statistical significance of differences in qualitative data according to Pearson's χ^2 test; * significant differences.

венно), при этом уровень различий был близок к статистической значимости. Носительство гетерозиготных генотипов C/T полиморфных маркеров rs10050860 и rs17482078 гена *ERAP1* в группах больных АС и здоровых лиц было сопоставимым (ОШ 0,58; 95% ДИ 0,19–1,79; p=0,34 и ОШ 0,64; 95% ДИ 0,21–1,94; p=0,43 соответственно). У пациентов с АС носительство гомозигот T/T полиморфного маркера rs17482078 гена *ERAP1* было статистически значимо снижено по сравнению с таковым в контрольной группе (ОШ 0,08; 95% ДИ 0,01–0,84; p=0,01). Гомозиготы T/T по минорному аллелю маркера rs10050860 гена *ERAP1* были обнаружены только в группе контроля.

Частота мажорного аллельного варианта G маркера rs11209026 гена *IL23R* у пациентов с АС была почти в 3 раза выше, чем у здоровых лиц (ОШ 9,86; 95% ДИ 1,84–52,96; p=0,002), что свидетельствует о том, что указанный аллель исследуемого полиморфизма гена *IL23R* в изучаемой выборке пациентов является сильным фактором риска предрасположенности к АС (см. табл. 2). Генотип G/G полиморфного маркера rs11209026 гена *IL23R* у пациентов с АС встречался почти в 3 раза чаще, чем у здоровых лиц (ОШ

11,33; 95% ДИ 2,00–64,09; p=0,002). Гетерозиготный генотип G/A данного полиморфного маркера достоверно реже выявлялся в группе пациентов с АС, чем в контроле (ОШ 0,09; 95% ДИ 0,02–0,50; p=0,002). Гомозиготы A/A по минорному аллелю маркера rs11209026 гена *IL23R* не обнаружены ни в основной, ни в контрольной группе.

При подробном исследовании взаимосвязи особенностей клинических проявлений АС и генетических аспектов выявлено, что гетерозиготный генотип C/T полиморфного маркера rs10050860 гена *ERAP1* в 1,5 раза чаще встречался у пациентов с периферическим артритом в анамнезе, чем у пациентов без данного внеаксиального проявления АС (ОР 1,60; 95% ДИ 1,16–2,21; p=0,029). Дополнительно нами была установлена ассоциация генотипа C/T данного полиморфизма с артритом височно-нижнечелюстного сустава (p=0,044), однако ОР не достиг значимых параметров. Гетерозиготный генотип C/T ОНП rs10050860 гена *ERAP1* в 8 раз чаще обнаруживался у пациентов с неполной блокадой правой ножки пучка Гиса (НБПНПГ) по сравнению с пациентами без данного нарушения проводящей системы сердца (ОР 8,0; 95% ДИ 1,63–39,36; p=0,003; табл. 3).

Таблица 3. Распределение генотипов ОНП rs10050860 гена *ERAP1* в зависимости от клинических проявлений АС
 Table 3. Distribution of the genotypes of *ERAP1* SNP rs10050860 according to the clinical manifestations of AS

Клинические проявления АС	Носители генотипа		χ²	p	ОР (95% ДИ)
	C/C (n=56)	C/T (n=14)			
Внеаксиальные проявления АС, n (%):					
периферический артрит	19 (33,93)	5 (35,71)	0,02	0,90	1,05 (0,48–2,32)
периферический артрит в анамнезе	30 (53,57)	12 (85,71)	4,82	0,029*	1,60 (1,16–2,21)
энтезит	33 (58,93)	8 (57,14)	0,02	0,90	0,97 (0,59–1,61)
коксит	3 (5,36)	1 (7,14)	0,07	0,80	1,33 (0,15–11,87)
коксит в анамнезе	8 (14,29)	1 (7,14)	0,51	0,48	0,50 (0,07–3,68)
дактилит	7 (12,5)	—	1,94	0,16	0,00
дактилит в анамнезе	17 (30,36)	2 (14,29)	1,46	0,23	0,47 (0,12–1,80)
Внескелетные проявления АС, n (%):					
НБПНПГ	2 (3,57)	4 (28,57)	8,93	0,003*	8,0 (1,63–39,36)
синусовая тахикардия	4 (7,14)	3 (21,43)	2,54	0,11	3,0 (0,76–11,90)
увейт	3 (5,36)	1 (7,14)	0,07	0,80	1,33 (0,15–11,87)
псориаз	5 (8,93)	—	1,35	0,25	0,00
болезнь Крона	1 (1,79)	—	0,25	0,62	0,00

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ / ORIGINAL INVESTIGATIONS

Таблица 4. Распределение генотипов ОНП rs17482078 гена *ERAP1* в зависимости от клинических проявлений АС
Table 4. Distribution of the genotypes of *ERAP1* SNP rs17482078 according to the clinical manifestations of AS

Клинические проявления АС	Носители генотипа		χ^2	p	ОР (95% ДИ)
	C/C (n=54)	C/T (n=15)			
Внеаксиальные проявления АС, n (%):					
периферический артрит	18 (33,33)	6 (40)	0,23	0,63	1,20 (0,58–2,48)
периферический артрит в анамнезе	29 (53,70)	12 (80)	3,37	0,07	1,49 (1,05–2,12)
энтезит	32 (59,26)	9 (60)	0,01	0,96	1,01 (0,63–1,62)
коксит	3 (5,56)	1 (6,67)	0,03	0,87	1,20 (0,13–10,72)
коксит в анамнезе	8 (14,81)	1 (6,67)	0,69	0,41	0,45 (0,06–3,32)
дактилит	7 (12,96)	—	2,16	0,14	0,00
дактилит в анамнезе	16 (29,63)	3 (20)	0,55	0,46	0,68 (0,23–2,01)
Внескелетные проявления АС, n (%):					
НБПНПГ	2 (3,70)	4 (26,67)	7,80	0,006*	7,20 (1,46–35,59)
синусовая тахикардия	4 (7,41)	2 (13,33)	0,52	0,47	1,80 (0,36–8,90)
увейт	3 (5,56)	—	0,87	0,35	0,00
псориаз	5 (9,26)	—	1,50	0,22	0,00
болезнь Крона	1 (1,85)	—	0,28	0,60	0,00

Таблица 5. Распределение генотипов ОНП rs11209026 гена *IL23R* в зависимости от клинических проявлений АС
Table 5. Distribution of the genotypes of *IL23R* SNP rs11209026 according to the clinical manifestations of AS

Клинические проявления АС	Носители генотипа		χ^2	p	ОР (95% ДИ)
	G/G (n=68)	G/A (n=2)			
Внеаксиальные проявления АС, n (%):					
периферический артрит	24 (35,29)	—	1,07	0,30	0,00
периферический артрит в анамнезе	40 (58,82)	2 (100)	1,37	0,24	1,70 (1,39–2,07)
энтезит	40 (58,82)	1 (50)	0,06	0,80	0,85 (0,21–3,45)
коксит	4 (5,88)	—	0,13	0,72	0,00
коксит в анамнезе	9 (13,24)	—	0,30	0,58	0,00
дактилит	7 (10,29)	—	0,23	0,63	0,00
дактилит в анамнезе	18 (26,47)	1 (50)	0,54	0,46	1,89 (0,45–7,98)
Внескелетные проявления АС, n (%):					
НБПНПГ	5 (7,35)	1 (50)	4,51	0,03*	6,80 (1,34–34,45)
синусовая тахикардия	7 (10,29)	—	0,23	0,63	0,00
увейт	4 (5,88)	—	0,13	0,72	0,00
псориаз	4 (5,88)	1 (50)	5,70	0,017*	8,50 (1,58–45,64)
болезнь Крона	1 (1,47)	—	0,03	0,86	0,00

Так как гомозиготный генотип Т/Т по минорному аллелю Т полиморфного маркера rs17482078 в исследуемой выборке был обнаружен только у 1 (1,43%) пациента, мы исключили его из дальнейшего анализа ассоциаций внеаксиальных и внескелетных проявлений АС с данным ОНП. Согласно результатам, представленным в табл. 4, гетерозиготный генотип С/Т полиморфного маркера rs17482078 гена *ERAP1* значимо чаще выявлялся у пациентов с НБПНПГ (ОР 7,20; 95% ДИ 1,46–35,59; $p=0,006$).

Гетерозиготный генотип G/A маркера rs11209026 гена *IL23R* был достоверно ассоциирован с НБПНПГ (ОР 6,80; 95% ДИ 1,34–34,45; $p=0,03$) и в 8,5 раз чаще встречался у пациентов с псориазом кожи по сравнению с больными без данного внескелетного проявления АС (ОР 8,50; 95% ДИ 1,58–45,64; $p=0,017$; табл. 5).

Обсуждение. На сегодняшний день проведено большое количество исследований, в которых была изучена ассоциация ОНП rs10050860 и rs 17482078 гена *ERAP1* и полиморфизма rs11209026 гена *IL23R* с риском развития АС. В нашем исследовании была подтверждена ассоциация данных молекулярно-генетических маркеров с риском развития АС в российской популяции, что согласуется с результатами большинства других работ [7, 10, 12]. При этом практически полностью отсутствуют сведения о влиянии генетических

аспектов, в том числе полиморфизмов генов *ERAP1* и *IL23R*, на клинические проявления АС.

Аминопептидаза 1 эндоплазматического ретикулума, кодируемая геном *ERAP1*, является многофункциональным ферментом, который участвует в регуляции иммунных и воспалительных реакций [19]. Одной из функций *ERAP1* является N-концевой протеолиз антигенных пептидов до оптимальной длины (8–9 аминокислотных остатков) для дальнейшей презентации их в контексте молекул HLA-B27 [20]. Однако молекулярно-генетические маркеры rs10050860 и rs17482078, представляющие собой однонуклеотидные несинонимичные замены в кодирующей части гена *ERAP1*, влияют на специфичность и активность аминопептидазы и могут приводить к образованию различных по длине пептидов, которые по-разному связываются с HLA-B27. Такие HLA-B27-связанные aberrантные пептиды проявляют высокоиммуногенные свойства и чрезмерно стимулируют цитотоксические Т-клетки, тем самым запуская провоспалительный каскад, повышая восприимчивость к АС и влияя на тяжесть его течения [12, 19, 21]. Полученные нами результаты согласуются с этими данными и указывают на то, что гетерозиготные генотипы С/Т маркеров rs10050860 и rs17482078 гена *ERAP1* статистически значимо ассоциируются с таким внеаксиальным проявлением АС, как перифе-

рический артрит, и внескелетным проявлением в виде нарушения проводящей системы сердца, что свидетельствует о необходимости дополнительного изучения вклада генетических факторов в активность этого заболевания.

В проведенном исследовании было изучено влияние полиморфизма гена *IL23R* на клинические проявления АС. Ген *IL23R*, являясь ключевым генетическим маркером, кодирующим рецептор к интерлейкину (ИЛ) 23, отвечает за активацию оси ИЛ23/ИЛ17, играющей важную роль в патогенезе АС. Нами установлено, что гетерозиготный генотип G/A маркера rs11209026 гена *IL23R* достоверно ассоциирован с такими внескелетными проявлениями АС, как нарушение проводящей системы сердца и псориаз. Общеизвестно, что ИЛ23 представляет собой гетеродимерный цитокин, который продуцируется антиген-презентирующими клетками, включая дендритные клетки, макрофаги и кератиноциты [22]. Сигналы ИЛ23 передаются через рецептор ИЛ23, кодируемый геном *IL23R*, приводя к дифференцировке CD4⁺ Т-хелперных клеток в провоспалительном контексте в особую субпопуляцию Th17-клеток, синтезирующих в основном ИЛ17А и фактор некроза опухоли α и поддерживающих воспаление и патологическую костную пролиферацию на границе хрящевой и костной ткани в условиях механического стресса [23]. Это проявлялось наличием псориаза у наших пациентов, являющихся носителями гетерозиготного генотипа G/A маркера rs11209026 гена *IL23R*. Избыточная стимуляция рецептора ИЛ23 при АС приводит

также к медленному и неправильному фолдингу тяжелой цепи HLA-B27, который, по данным некоторых авторов, объясняет патогенез АС [24–25]. Однако работ, посвященных изучению влияния гена *IL23R* на клинический полиморфизм АС, до настоящего времени не проводилось.

Принимая во внимание, что АС относится к мультифакторным заболеваниям, в дальнейшем при изучении влияния *ERAP1* и *IL23R* на клинические проявления АС необходимо определять функции аллельных вариантов генов, ассоциированных с заболеванием, а также учитывать возможное влияние дополнительных факторов окружающей среды.

Закключение. Таким образом, на репрезентативном клиническом материале российской популяции больных АС подтверждено, что мажорные аллели С маркеров rs10050860, rs17482078 гена *ERAP1* и минорный аллель А полиморфизма rs11209026 гена *IL23R* являются сильными факторами риска predisposition к АС.

Выявлена более высокая частота гетерозиготных генотипов С/Т маркеров rs10050860 и rs17482078 гена *ERAP1* у пациентов с периферическим артритом в анамнезе и нарушениями проводящей системы сердца. Гетерозиготный генотип G/A маркера rs11209026 гена *IL23R* был статистически значимо ассоциирован с НБНПГ и псориазом у больных АС. Необходимы дальнейшие исследования для уточнения молекулярно-генетических особенностей АС и определения прогностического значения выявленных различий.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Эрдес ШФ, Ребров АП, Дубинина ТВ и др. Спондилоартриты: современная терминология и определения. Терапевтический архив. 2019;91(5):84–8. [Erdes ShF, Rebrov AP, Dubinina TV, et al. Spondyloarthritis: modern terminology and definitions. *Terapevticheskii arkhiv*. 2019; 91(5):84–8. (In Russ.)].
2. Эрдес ШФ, Бочкова АГ, Дубинина ТВ и др. Проект рабочей классификации анкилозирующего спондилита. Научно-практическая ревматология. 2013;51(6):604–8. [Erdes ShF, Bochkova AG, Dubinina TV, et al. Project of working classification of ankylosing spondylitis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2013;51(6):604–8. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2013-604-8
3. Черенцова ИА, Оттева ЭН, Островский АБ. Новый взгляд на болезнь Бехтерева. Здравоохранение Дальнего Востока. 2016;67(1):93–101. [Cherentsova IA, Otteva EN, Ostrovskii AB. New insights into Bekhterev's disease. *Zdravookhranenie Dal'nego Vostoka*. 2016;67(1): 93–101. (In Russ.)].
4. Baraliakos X, Braun J. Hip involvement in ankylosing spondylitis: what is the verdict? *Rheumatology (Oxford)*. 2010 Jan;49(1):3–4. doi: 10.1093/rheumatology/kep298. Epub 2009 Sep 15.
5. Подряднова МВ, Балабанова РМ, Урумова ММ, Эрдес ШФ. Коксит при анкилозирующем спондилите: сопоставление клинических проявлений с данными ультразвукового исследования. Научно-практическая ревматология. 2014;52(4):417–22. [Podryadnova MV, Balabanova RM, Urumova MM, Erdes ShF. Coxitis in ankylosing spondylitis: comparison of clinical manifestations with ultrasound study data. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(4):417–22. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-417-422
6. Годзенко АА, Бочкова АГ, Румянцев ОА и др. Частота и тяжесть внескелетных проявлений анкилозирующего спондилита. Научно-практическая ревматология. 2017;55(2):169–76. [Godzenko AA, Rummyantseva OA, Bochkova AG, et al. Extraskeletal manifestations and the indicators of inflammatory activity and severity in ankylosing spondylitis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(2):169–76. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2017-169-176
7. Wellcome Trust Case Control Consortium1; Australo-Anglo-American Spondylitis Consortium (TASC), Burton PR, Clayton DG, Cardon LR, et al. Association scan of 14,500 nonsynonymous SNPs in four diseases identifies autoimmunity variants. *Nat Genet*. 2007 Nov;39(11):1329–37. doi: 10.1038/ng.2007.17. Epub 2007 Oct 21.
8. Braun J, Sieper J. Ankylosing spondylitis. *Lancet*. 2007 Apr 21;369(9570):1379–90. doi: 10.1016/S0140-6736(07)60635-7.
9. Rahman P, Inman RD, Gladman DD, et al. Association of interleukin-23 receptor variants with ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum*. 2008 Apr;58(4):1020–5. doi: 10.1002/art.23389.
10. Harvey D, Pointon JJ, Evans DM, et al. Investigating the genetic association between ERAP1 and ankylosing spondylitis. *Hum Mol Genet*. 2009 Nov 1;18(21):4204–12. doi: 10.1093/hmg/ddp371. Epub 2009 Aug 18.
11. Australo-Anglo-American Spondyloarthritis Consortium (TASC), Reveille JD, Sims AM, Danoy P, et al. Genome-wide association study of ankylosing spondylitis identifies non-MHC susceptibility loci. *Nat Genet*. 2010 Feb;42(2):123–7. doi: 10.1038/ng.513. Epub 2010 Jan 10.
12. Szczypiorska M, Sanchez A, Bartolome N, et al. ERAP1 polymorphisms and haplotypes are associated with ankylosing spondylitis susceptibility and functional severity in a Spanish population. *Rheumatology (Oxford)*. 2011 Nov;50(11):1969–75. doi: 10.1093/rheumatology/ker229. Epub 2011 Aug 24.
13. Эрдес ШФ, Бочкова АГ, Дубинина ТВ и др. Ранняя диагностика анкилозирующего спондилита. Научно-практическая ревматология. 2013;51(4):365–67. [Erdes ShF, Bochkova AG, Dubinina TV, et al. Early diagnosis of ankylosing spondylitis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2013; 51(4):365–67. (In Russ.)]. doi: 10.14412/

- 1995-4484-2013-124514.
14. Van der Linden S, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis: a proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis Rheum.* 1984 Apr;27(4):361-8. doi: 10.1002/art.1780270401.
15. Годзенко АА, Корсакова ЮЛ, Бадоккин ВВ. Методы оценки воспалительной активности и эффективности терапии при спондилоартритах. Современная ревматология. 2012;6(2):66-76. [Godzenko AA, Korsakova YuL, Badokin VV. Methods for the evaluation of inflammatory activity and therapy efficiency in spondyloarthritis. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal.* 2012;6(2): 66-76. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2012-730
16. Calin A, Garrett S, Whitelock H, et al. A new approach to defining functional ability in ankylosing spondylitis: the development of the Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index. *J Rheumatol.* 1994 Dec;21(12):2281-5.
17. Heuft-Dorenbosch L, Spoorenberg A, van Tubergen A, et al. Assessment of enthesitis in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2003 Feb;62(2):127-32. doi: 10.1136/ard.62.2.127.
18. Wigginton JE, Cutler DJ, Abecasis GR. A note on exact tests of Hardy-Weinberg equilibrium. *Am J Hum Genet.* 2005 May; 76(5):887-93. doi: 10.1086/429864. Epub 2005 Mar 23.
19. Kochan G, Krojer T, Harvey D, et al. Crystal structures of the endoplasmic reticulum aminopeptidase-1 (ERAP1) reveal the molecular basis for N-terminal peptide trimming. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2011 May 10; 108(19):7745-50. doi: 10.1073/pnas.1101262108. Epub 2011 Apr 20.
20. Reeves E, Colebatch-Bourn A, Elliott T, et al. Functionally distinct ERAP1 allotype combinations distinguish individuals with Ankylosing Spondylitis. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2014 Dec 9;111(49):17594-9. doi: 10.1073/pnas.1408882111. Epub 2014 Nov 24.
21. Zambrano-Zaragoza JF, Agraz-Cibrian JM, Gonzalez-Reyes C, et al. Ankylosing spondylitis: from cells to genes. *Int J Inflamm.* 2013;2013:501653. doi: 10.1155/2013/501653. Epub 2013 Jul 21.
22. Murphy CA, Langrish CL, Chen Y, et al. Divergent pro- and antiinflammatory roles for IL-23 and IL-12 in joint autoimmune inflammation. *J Exp Med.* 2003 Dec 15; 198(12):1951-7. doi: 10.1084/jem.20030896. Epub 2003 Dec 8.
23. Raychaudhuri SP, Raychaudhuri SK. Mechanistic rationales for targeting interleukin-17A in spondyloarthritis. *Arthritis Res Ther.* 2017 Mar 8;19(1):51. doi: 10.1186/s13075-017-1249-5.
24. DeLay ML, Turner MJ, Klenk EI, et al. HLA-B27 misfolding and the unfolded protein response augment interleukin-23 production and are associated with Th17 activation in transgenic rats. *Arthritis Rheum.* 2009 Sep; 60(9):2633-43. doi: 10.1002/art.24763.
25. Colbert RA, Tran TM, Layh-Schmitt G. HLA-B27 misfolding and ankylosing spondylitis. *Mol Immunol.* 2014 Jan;57(1): 44-51. doi: 10.1016/j.molimm.2013.07.013. Epub 2013 Aug 30.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

27.03.2020/10.06.2020/18.06.2020

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.

Якубова У.А. <https://orcid.org/0000-0002-1032-0361>

Бугрова О.В. <https://orcid.org/0000-0002-7134-9598>

Нагорнова К.А. <https://orcid.org/0000-0002-9224-6643>

Клинические особенности анкилозирующего спондилита у пациентов с вторичным АА-амилоидозом

Румянцева Д.Г., Агафонова Е.М., Красненко С.О., Старкова А.С.,
Уримова М.М., Эрдес Ш.

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

Почечный АА-амилоидоз — самый тяжелый тип патологии почек у пациентов с анкилозирующим спондилитом (АС). Нередко характерные симптомы АА-амилоидоза при ревматических заболеваниях не проявляются годами, затрудняя его раннюю диагностику и начало адекватной терапии.

Цель исследования — выявление особенностей клинической картины АС, осложненного вторичным АА-амилоидозом.

Пациенты и методы. В исследование включено 9 больных АС (согласно модифицированным Нью-Йоркским критериям, 1984) с гистологически подтвержденным вторичным АА-амилоидозом (1-я группа). Во 2-ю группу (группа сравнения) вошли 216 пациентов с АС без амилоидоза.

Результаты и обсуждение. У пациентов 1-й группы возраст дебюта АС был значительно меньше, а длительность болезни — в 4 раза больше, чем у больных 2-й группы. Все больные с АА-амилоидозом имели энтезит и артрит, в том числе тазобедренных суставов. Индексы BASDAI и ASDAS-СРБ, а также острофазовый показатель воспаления — СРБ — у пациентов с АА-амилоидозом были выше, чем в группе сравнения.

Заключение. Особенностью клинической картины АС, осложненного вторичным АА-амилоидозом, являются большая длительность заболевания и высокая частота ювенильного начала, внеаксиальных проявлений (артрит, коксит и энтезит), а также высокая активность системного воспаления.

Ключевые слова: анкилозирующий спондилит; спондилоартриты; АА-амилоидоз; амилоид.

Контакты: Дарья Гаврильевна Румянцева; rumiantceva01@gmail.com

Для ссылки: Румянцева ДГ, Агафонова ЕМ, Красненко СО и др. Клинические особенности анкилозирующего спондилита у пациентов с вторичным АА-амилоидозом. Современная ревматология. 2020;14(3):45–49. DOI: 10.14412/1996-7012-2020-3-45-49

Clinical features of ankylosing spondylitis in patients with secondary AA amyloidosis

Rumyantseva D.G., Agafonova E.M., Krasnenko S.O., Starkova A.S., Urumova M.M., Erdes Sh.

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

Renal AA amyloidosis is the most severe type of renal pathology in patients with ankylosing spondylitis (AS). The characteristic symptoms of AA amyloidosis in rheumatic diseases do not often occur for years, making it difficult to diagnose it early and to start adequate therapy.

Objective: to identify the clinical features of AS complicated by secondary AA amyloidosis.

Patients and methods. The investigation enrolled 9 patients with AS (according to the 1984 modified New York criteria) and histologically confirmed secondary AA amyloidosis (Group 1). A comparison group included 216 AS patients without amyloidosis (Group 2).

Results and discussion. In Group 1 patients, the age at the onset of AS was significantly less and the disease duration was 4 times longer than those in Group 2. All the patients with AA amyloidosis had enthesitis and arthritis, including those of the hip joints. The scores of the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) and the Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score with C-reactive protein (ASDAS-CRP), and the acute phase inflammation index CRP were higher in Group 1 than in Group 2.

Conclusion. The clinical feature of AS complicated by secondary AA-amyloidosis is the long duration of the disease and the high frequency of juvenile onset, non-axial manifestations (arthritis, coxitis and enteritis), as well as the high activity of systemic inflammation.

Keywords: ankylosing spondylitis; spondyloarthritis; AA amyloidosis; amyloid.

Contact: Daria Gavriljevna Rumyantseva; rumiantceva01@gmail.com

For reference: Rumyantseva DG, Agafonova EM, Krasnenko SO, et al. Clinical features of ankylosing spondylitis in patients with secondary AA amyloidosis. Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal. 2020;14(3):45–49. DOI: 10.14412/1996-7012-2020-3-45-49

Анкилозирующий спондилит (АС) — хроническое воспалительное заболевание из группы спондилоартритов, характеризующееся обязательным поражением крестцово-подвздошных суставов и/или позвоночника с потенциальным исходом в анкилоз, с частым вовлечением в патологический процесс энтезисов и периферических суставов [1].

Патология почек при АС наблюдается редко, но ее развитие может приводить к неблагоприятному прогнозу заболевания. Почечный АА-амилоидоз является наиболее тяжелой формой нефропатии, кроме которой у пациентов с АС также наблюдаются нефропатии, ассоциированные с приемом нестероидных противовоспалительных препаратов, IgA-

нефропатия, мезангиопролиферативный гломерулонефрит и мембранозная нефропатия [2].

Амилоидоз относится к конформационным заболеваниям¹, общим признаком которых является отложение в органах и тканях особого вещества, получившего название «амилоид» [3]. Амилоид представляет собой сложное образование. Его главным компонентом являются агрегированные в виде фибрилл белки. В настоящее время известно 36 белков человека, формирующих амилоид, и соответственно 36 типов амилоидоза [4]. В зависимости от этиологии и особенностей течения выделяют генетически обусловленный и приобретенный амилоидоз. Наиболее распространенными типами являются амилоидоз с легкими цепями (AL), развивающийся на фоне высокого системного воспаления (AA), наследственный, диализный амилоидоз (A β ₂M), амилоидоз пожилого возраста (ATTR), возникающий при миеломной болезни, и APUD-амилоидоз. Вторичный амилоидоз (AA-амилоидоз) является тяжелым осложнением ряда хронических ревматических заболеваний (PЗ), таких как AC, ревматоидный артрит (РА), ювенильный хронический артрит, и нередко приводит к летальному исходу. По последним данным, частота этого осложнения при AC составляет 0,2% [5]. AA-амилоидоз обычно диагностируется на поздних стадиях, когда у пациентов развиваются прогрессирующая протеинурия и хроническая почечная недостаточность.

Возникновение AA-амилоидоза связано с гиперпродукцией SAA (serum amyloid A — сывороточный амилоид А), который является предшественником фибриллярного тканевого белка AA, синтезируемого в клетках печени под действием провоспалительных цитокинов — интерлейкина (ИЛ) 6, ИЛ1 и фактора некроза опухоли α (ФНО α) [6]. SAA состоит из нескольких генетически детерминированных изотопов. При этом два гена — SAA1 и SAA2 кодируют острофазовый SAA, причем более 90% белков — предшественников амилоида А синтезируются из SAA-1. Было показано, что экспрессия SAA-1 и SAA-2 в клетках печени индуцируется одностимуляцией ИЛ6, в то время как ФНО α и ИЛ1 по отдельности не играют роли в выработке SAA. Тем не менее общая стимуляция ИЛ6 и ФНО α также способствует продукции SAA [7].

Снижение уровня SAA в результате контроля воспалительной активности PЗ является наиболее важным этапом лечения AA-амилоидоза у этих пациентов [8]. Терапия AA-амилоидоза ингибиторами ФНО α уменьшает уровень острофазовых показателей воспаления, таких как СРБ и SAA, однако при хронических воспалительных заболеваниях не всегда удается достичь их нормализации [9]. В большом числе исследований наблюдался хороший ответ на терапию ингибитором ИЛ6 тоцилизумабом у пациентов с AA-амилоидозом при различных PЗ (преимущественно при РА), что сопровождалось уменьшением уровня SAA и депозитов амилоида в тканях и, как следствие, улучшением клинических симптомов заболевания [10–16].

Хотя распространенность AA-амилоидоза при PЗ, в том числе при AC, в последние годы уменьшилась благодаря раннему назначению эффективной противовоспалительной терапии, включая генно-инженерные биологические пре-

параты, прогноз при развитии амилоидоза остается неблагоприятным [17].

Цель исследования — выявить особенности клинической картины AC, осложненного вторичным AA-амилоидозом.

Пациенты и методы. Для ретроспективного анализа было отобрано 9 историй болезни пациентов с диагнозом AC, установленным в соответствии с модифицированными Нью-Йоркскими критериями (1984), и гистологически подтвержденным вторичным AA-амилоидозом (1-я группа). Все пациенты в 2016–2019 гг. проходили стационарное лечение во 2-м ревматологическом отделении ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Нащоковой». Сравнение данных исследуемой группы проводилось с результатами обследования 216 пациентов с AC без амилоидоза (2-я группа), находившихся на лечении в том же отделении и описанных ранее [18].

Активность заболевания оценивалась с использованием общепринятых индексов активности AC [19]: BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) и ASDAS-CPB (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score по уровню СРБ), а выраженность функциональных нарушений — по индексу BASFI (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index). Ретроспективно проанализированы данные клинического обследования и стандартных лабораторных исследований (общий анализ крови, биохимический анализ крови, уровень высокочувствительного СРБ), а также HLA-B27-типирования.

Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета прикладных программ Statistica 10.0 (StatSoft, США). Анализ включал общепринятые процедуры описательной статистики и непараметрические методы сравнения; данные представлены в виде медианы и интерквартильного интервала (Me [25-й и 75-й перцентили]). Соответствие нормальности распределения признаков проверяли с помощью критерия Колмогорова–Смирнова. Для межгруппового сравнения независимых выборок применяли непараметрический U-критерий Манна–Уитни.

Результаты. При гистологическом исследовании у всех 9 пациентов был подтвержден AA-амилоидоз почек, у 6 (66,6%) из них также диагностирован амилоидоз кишечника и у 3 (33,3%) — амилоидоз сердца.

В табл. 1 представлена сравнительная характеристика больных AC с/без AA-амилоидоза. Пациенты двух групп практически не различались по возрасту, соотношению мужчин и женщин, частоте выявления HLA-B27, наличию внесуставных проявлений (увеит, воспалительные заболевания кишечника, псориаз) в анамнезе. Однако в 1-й группе возраст дебюта AC был значительно меньше (в 5 из 9 случаев начало заболевания приходилось на детский возраст), а длительность болезни — в 4 раза больше. При оценке внеаксиальных проявлений в 1-й группе оказалось достоверно больше пациентов с артритом, кокситом и энтезитом.

Анализ активности AC и уровня СРБ показал, что пациенты обеих групп имели высокую активность заболевания как по индексу BASDAI, так и по индексу ASDAS-CPB. Однако при сравнении этих показателей между группами оказалось, что у пациентов с амилоидозом активность заболевания была значительно выше (табл. 2).

¹Конформационные болезни (conformational diseases) — заболевания при которых конститутивные белки подвергаются посттрансляционным изменениям, затрагивающим их размер или форму, в результате чего происходит самосборка этих белков и отложение их в тканях.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ / ORIGINAL INVESTIGATIONS

Таблица 1. Сравнительная характеристика пациентов 1-й и 2-й групп
Table 1. Comparative characteristics of patients in Groups 1 and 2

Показатель	1-я группа (n=9)	2-я группа (n=216)	p
Средний возраст, годы $M \pm \alpha$	40,1 $\pm$ 17,6	35,0 $\pm$ 9,5	>0,05
Средний возраст дебюта заболевания, годы, $M \pm \alpha$	13,5 $\pm$ 9,8	29,8 $\pm$ 9,7	<0,05
Средняя длительность заболевания, годы, $M \pm \alpha$	26,3 $\pm$ 7,7	6,0 $\pm$ 5,8	<0,05
Мужчины, n (%)	6 (66,6)	162 (73,6)	>0,05
HLA-B27, n (%)	9 (100)	202 (91,8)	>0,05
Артрит, n (%)	9 (100)	182 (82,7)	<0,05
Коксит, n (%)	9 (100)	119 (54,0)	<0,05
Энтезит, n (%)	7 (78)	105 (47,7)	<0,05
Увеит, n (%)	4 (44,4)	52 (23,6)	>0,05
ВЗК, n (%)	0	5 (2,2)	>0,05
Псориаз, n (%)	0	24 (10,9)	>0,05

Примечание. ВЗК — воспалительные заболевания кишечника.
Note. IBDs — inflammatory bowel diseases.

Таблица 2. Активность АС и уровня СРБ у пациентов 1-й и 2-й групп
Table 2. AS activity and CRP level in patients in Groups 1 and 2

Показатель	1-я группа (n=9)	2-я группа (n=216)
СРБ, Мг [25-й; 75-й перцентили], мг/л	75, 6 [41,5; 145,5]	14,2 [5,35; 44,7]
BASDAI, баллы, $M \pm \alpha$	6,1 $\pm$ 1,6	4,6 $\pm$ 2,09
ASDAS-СРБ, баллы, $M \pm \alpha$	4,3 $\pm$ 1,2	3,3 $\pm$ 1,3

Примечание. $p < 0,05$.
Note. $p < 0,05$.

Обсуждение. На сегодняшний день опубликовано крайне мало исследований, посвященных такому грозному осложнению АС, как вторичный амилоидоз. В работах, которые были выполнены во второй половине XX в., частота амилоидоза у больных АС варьировалась от 4 до 8,6% [20, 21]. В то же время в недавно проведенном многоцентровом исследовании, которое проходило под эгидой ASAS (Assessment of SpondyloArthritis international Society) и включало около 4000 больных из 22 стран, в том числе России, частота амилоидоза при АС составила всего 0,2% [5]. Более чем 20-кратное снижение частоты амилоидоза можно объяснить по крайней мере двумя причинами: кардинальными различиями в методах его диагностики или преимуществом современных подходов к терапии.

АА-амилоидоз — самый тяжелый тип патологии почек у пациентов с АС. В конце прошлого века считалось, что АА-амилоидоз возникает у больных, у которых АС дебютировал во взрослом возрасте [21]. При изучении РА установлено, что старение является возможным независимым фактором риска формирования АА-амилоидоза [22]. Это подтвержда-

ется и в экспериментах на животных — повышенный уровень SAA обнаружен у стареющих мышей [23]. В то же время результаты исследования S. Barbouch и соавт. [24] и наши данные указывают на частое развитие вторичного амилоидоза у пациентов с ювенильным началом АС. Таким образом, можно предположить, что раннее развитие и неконтролируемая активность системного воспаления могут провоцировать развитие вторичного амилоидоза в относительно молодом возрасте.

Данные о частоте выявления артрита и коксита при АС, осложненном АА-амилоидозом, противоречивы. Результаты нашего исследования сходны с таковыми ранее опубликованных работ, выполненных в прошлом столетии, в которых было показано, что вторичный амилоидоз чаще развивается у больных АС с тяжелым течением и наличием периферических артритов [25, 26]. В настоящем исследовании достоверных различий в частоте внескелетных проявлений между пациентами с/без АА-амилоидоза не обнаружено, что согласуется с результатами других авторов [24].

N.J. Lance и J.J. Curran [26] показали, что факторами риска АА-амилоидоза почек были большая длительность (>14 лет) АС, его раннее начало (<18 лет) и наличие тяжелого поражения суставов и позвоночника. По нашим данным, у пациентов с АА-амилоидозом также отмечались большая

длительность (более 20 лет) и преимущественно ювенильное начало заболевания.

Более высокая активность АС у пациентов с АА-амилоидозом, как известно, связана с гиперпродукцией SAA при острофазовой реакции организма на воспаление, что обуславливает повышенный уровень СРБ [6].

Вторичный АА-амилоидоз при АС — одно из наиболее грозных осложнений и неблагоприятный фактор прогноза заболевания. Нередко характерные симптомы АА-амилоидоза при РЗ не проявляются годами, что затрудняет его раннюю диагностику и начало адекватной терапии [27, 28]. Поэтому знание клинических особенностей АС, связанных с вторичным АА-амилоидозом, важно для лучшего понимания причин развития данного осложнения.

Заключение. Особенностью клинической картины АС, осложненного вторичным АА-амилоидозом, являются большая длительность заболевания и высокая частота ювенильного начала, внеаксиальных проявлений (артрит, коксит и энтезит), а также высокая активность системного воспаления.

1. Эрдес ШФ, Бадюкин ВВ, Бочкова АГ и др. О терминологии спондилоартритов. Научно-практическая ревматология. 2015;53(6):657-60. [Erdes ShF, Badokin VV, Bochkova AG, et al. On the terminology of spondyloarthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(6): 657-60. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2015-657-660
2. Strobel ES, Fritschka E. Renal diseases in ankylosing spondylitis: Review of the literature illustrated by case reports. *Clin Rheumatol*. 1998;17(6):524-30. doi: 10.1007/BF01451293.
3. Шавловский ММ. Молекулярные и генетические основы этиопатогенеза амилоидозов. Медицинский академический журнал 2010;10(4):63-81. [Shavlovskii MM. Molecular and genetic basis of the pathogenesis of the amyloidoses. *Meditsinskii akademicheskii zhurnal* 2010; 10(4):63-81. (In Russ.)].
4. Sipe JD, Benson MD, Buxbaum JN, et al. Amyloid fibril proteins and amyloidosis: chemical identification and clinical classification International Society of Amyloidosis 2016 Nomenclature Guidelines. *Amyloid*. 2016 Dec;23(4):209-13. doi: 10.1080/13506129.2016.1257986. Epub 2016 Nov 24.
5. Molto A, Etcheto A, van der Heijde D, et al. Prevalence of comorbidities and evaluation of their screening in spondyloarthritis: results of the international cross-sectional ASAS-COMOSPA study. *Ann Rheum Dis*. 2016 Jun;75(6):1016-23. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208174. Epub 2015 Oct 21.
6. Yamada T. Serum amyloid A (SAA): a concise review of biology, assay methods and clinical usefulness. *Clin Chem Lab Med*. 1999 Apr;37(4):381-8. doi: 10.1515/CCLM.1999.063.
7. Hagihara K, Nishikawa T, Isobe T, et al. IL-6 plays a critical role in the synergistic induction of human serum amyloid A (SAA) gene when stimulated with proinflammatory cytokines as analyzed with an SAA isoform real-time quantitative RT-PCR assay system. *Biochem Biophys Res Commun*. 2004 Feb 6; 314(2):363-9. doi: 10.1016/j.bbrc.2003.12.096.
8. Okuda Y. AA amyloidosis – Benefits and prospects of IL-6 inhibitors. *Mod Rheumatol*. 2019 Mar;29(2):268-74. doi: 10.1080/14397595.2018.1515145. Epub 2018 Oct 2.
9. Fernandez-Nebro A, Olive A, Castro MC, et al. Long-term TNF-alpha blockade in patients with amyloid A amyloidosis complicating rheumatic diseases. *Am J Med*. 2010 May;123(5):454-61. doi: 10.1016/j.amjmed.2009.11.010.
10. Okuda Y, Takasugi K. Successful use of a humanized anti-interleukin-6 receptor antibody, tocilizumab, to treat amyloid A amyloidosis complicating juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum*. 2006 Sep;54(9): 2997-3000. doi: 10.1002/art.22118.
11. Sato H, Sakai T, Sugaya T, et al. Tocilizumab dramatically ameliorated life-threatening diarrhea due to secondary amyloidosis associated with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol*. 2009 Sep;28(9):1113-6. doi: 10.1007/s10067-009-1185-0. Epub 2009 May 13.
12. Magro-Checa C, Navas-Parejo Casado A, Borrego-Garcia E, et al. Successful use of tocilizumab in a patient with nephrotic syndrome due to a rapidly progressing AA amyloidosis secondary to latent tuberculosis. *Amyloid*. 2011 Dec;18(4):235-9. doi: 10.3109/13506129.2011.613962. Epub 2011 Oct 12.
13. Inoue D, Arima H, Kawanami C, et al. Excellent therapeutic effect of tocilizumab on intestinal amyloid A deposition secondary to active rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol*. 2010 Oct;29(10):1195-7. doi: 10.1007/s10067-010-1422-6. Epub 2010 Mar 15.
14. Nishida S, Hagihara K, Shima Y, et al. Rapid improvement of AA amyloidosis with humanized anti-interleukin 6 receptor antibody treatment. *Ann Rheum Dis*. 2009 Jul; 68(7):1235-6. doi: 10.1136/ard.2008.099267.
15. Kishida D, Okuda Y, Onishi M, et al. Successful tocilizumab treatment in a patient with adult-onset Still's disease complicated by chronic active hepatitis B and amyloid A amyloidosis. *Mod Rheumatol*. 2011 Apr;21(2): 215-8. doi: 10.1007/s10165-010-0365-8. Epub 2010 Oct 8.
16. Okuda Y, Ohnishi M, Matoba K, et al. Comparison of the clinical utility of tocilizumab and anti-TNF therapy in AA amyloidosis complicating rheumatic diseases. *Mod Rheumatol*. 2014 Jan;24(1):137-43. doi: 10.3109/14397595.2013.854048.
17. Hunter J, McGregor L. Do inflammatory rheumatic diseases still cause as much harm through amyloidosis? *Amyloid*. 2011 Jun;18 Suppl 1:208-10. doi: 10.3109/13506129.2011.574354078.
18. Подряднова МВ, Балабанова РМ, Урумова ММ, Эрдес ШФ. Взаимосвязь клинических характеристик анкилозирующего спондилита с трудоспособностью и производительностью труда. Научно-практическая ревматология. 2014;52(5):513-9. [Podryadnova MV, Balabanova RM, Urumova MM, Erdes ShF. Correlation between clinical characteristics of ankylosing spondylitis and work capacity and productivity. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2014; 52(5):513-9. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-513-519
19. Дубинина ТВ, Гайдукова ИЗ, Годзенко АА и др. Рекомендации по оценке активности болезни и функционального состояния больных анкилозирующим спондилитом в клинической практике. Научно-практическая ревматология. 2017;55(4):344-50. [Dubinina TV, Gaidukova IZ, Godzenko AA, et al. Guidelines for the assessment of disease activity and functional status in patients with ankylosing spondylitis in clinical practice. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(4):344-50. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2017-344-350
20. Villalume J, Lejeune E, Avouac B, Horreard P. Spondylarthritis ankylosante et amylose. *Ann Med Interne (Paris)*. 1978 Jan; 129(1):67-71.
21. Cristoph R, Genth E, Hartl W. Incidence of amyloidosis in ankylosing spondylitis. *Scand J Rheumatol*. 1975;8:39.
22. Okuda Y, Yamada T, Matsura M, et al. Ageing: a risk factor for amyloid A amyloidosis in rheumatoid arthritis. *Amyloid*. 2011 Sep; 18(3):108-11. doi: 10.3109/13506129.2011.582198. Epub 2011 Jun 1.
23. Hsu HC, Zhou T, Yang PA, et al. Increased acute-phase response and renal amyloidosis in aged CD2-fastransgenic mice. *J Immunol*. 1997 Jun 15;158(12):5988-96.
24. Barbouch S, Hajji M, Jaziri F, et al. Renal amyloidosis in ankylosing spondylitis: a monocentric study and review of literature. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. Mar-Apr 2018; 29(2):386-91. doi: 10.4103/1319-2442.229291.
25. Hajjaj-Hassouni N, Laghrissi S, Khalil A, et al. Ankylosing spondylitis and amyloidosis. Apropos of 2 cases. *Rev Rhum Mal Osteoartic*. 1982 Oct;49(10):687-91.
26. Lance NJ, Curran JJ. Amyloidosis in a case of ankylosing spondylitis with a review of the literature. *J Rheumatol*. 1991 Jan; 18(1):100-3.
27. Gomez-Casanovas E., Sanmarti R., Sole M, et al. The clinical significance of amyloid fat deposits in rheumatoid arthritis: a systematic long-term followup study using abdominal fat aspiration. *Arthritis Rheum*. 2001 Jan;44(1):66-72. doi: 10.1002/1529-0131(200101)44:1<66::AID-ANR10>3.0.CO;2-H.
28. Муравьев ЮВ, Раденска-Лаповок СГ, Алексеева АВ и др. Необычное течение АА-амилоидоза у больной ревматоидным артритом. Научно-практическая ревматология. 2009;47(2):73-5. [Murav'ev YuV, Radenska-Lapovok SG, Alekseeva AV, et al. Unusual course of AA amyloidosis in a patient with rheumatoid arthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2009;47(2):73-5. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2009-462

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

20.06.2020/10.08.2020/17.08.2020

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Исследование выполнено в рамках поисковой темы «Разработка методов терапии рефрактерного, тяжелого анкилозирующего спондилита» (НИОКР АААА-А20-120041390035-8).

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

The investigation has been conducted within the framework of the exploratory topic «Development of treatments for refractory, severe ankylosing spondylitis» (R&D АААА-А20-120041390035-8).

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

Румянцева Д.Г. <https://orcid.org/0000-0002-1684-1213>

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

Красненко С.О. <https://orcid.org/0000-0002-4505-0162>

Старкова А.С. <https://orcid.org/0000-0002-3173-773X>

Урумова М.М. <https://orcid.org/0000-0002-9755-5760>

Эрдес Ш. <https://orcid.org/0000-0003-3195-5187>

Результаты прямого сравнения клинической эффективности иксекизумаба и адалимумаба: данные исследования SPIRIT H2H

Коротаева Т.В.

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

Цель исследования — анализ данных литературы об эффективности и безопасности применения иксекизумаба (ИКСЕ) и адалимумаба (АДА) в рамках прямых сравнений при лечении псориатического артрита (ПсА).

Пациенты и методы. Проанализированы результаты исследования SPIRIT H2H, целью которого было изучение потенциального превосходства ИКСЕ над АДА в отношении артрита и кожных проявлений в группе пациентов с активным ПсА, стабильным бляшечным псориазом с неадекватным ответом на синтетические базисные противовоспалительные препараты (сБПВП), не получавших ранее генно-инженерные биологические препараты (ГИБП).

Дизайн исследования — 52-недельное многоцентровое рандомизированное в параллельных группах. Пациенты были рандомизированы в группы 1:1 для открытого введения ИКСЕ или АДА в течение 52 нед. В настоящем обзоре представлены данные, полученные на 24-неделе наблюдения.

Из 684 скринированных пациентов 566 (82,7%) включены в исследование, при этом распределение между группой АДА ($n=283$) и группой ИКСЕ ($n=283$) было с одинаковым. Через 6 мес продолжили участие в исследовании 269 (95%) пациентов, рандомизированных в группу АДА, и 262 (93%) пациентов, рандомизированных в группу ИКСЕ. Анализ эффективности проводили на основании достижения первичной конечной точки, которой считали относительное количество пациентов, достигших одновременно улучшения состояния суставов и кожи по критериям ACR50 и PASI100.

Результаты и обсуждение. На 24-й неделе доля пациентов, достигших одновременно ответа по ACR50 и по PASI100, оказалась значимо выше в группе ИКСЕ (36%) по сравнению с группой АДА (28%), $p=0,036$. Установлено, что пациенты группы ИКСЕ не уступали пациентам группы АДА по уровню ответа по ACR50 (ИКСЕ — 51%, АДА — 47%) и превосходили их по достижению PASI100 (ИКСЕ — 60%, АДА — 47%; $p=0,001$). У пациентов, получавших ИКСЕ, зарегистрирован более высокий ответ, чем в группе АДА, и по другим проявлениям заболевания: по показателям тяжести псориаза кожи и ногтей, энтезита, достижения ремиссии, минимальной и очень низкой активности заболевания и улучшения качества жизни. Сопоставимая эффективность отмечена по влиянию на дактилит, а также по достижению одновременно ремиссии и низкой активности псориатического артрита по DAPSA. Серьезные нежелательные явления (СНЯ) зарегистрированы у 8,5% пациентов, получавших АДА, и у 3,5% больных, получавших ИКСЕ.

Безопасность и переносимость обоих ГИБП соответствовала представленному ранее профилю их безопасности. Полученные результаты были подтверждены и на 52-й неделе наблюдения, доложены на заседаниях Американской коллегии ревматологов в ноябре 2019 г., Европейской антиревматической лиги в июне 2020 г. и опубликованы в ведущих ревматологических изданиях.

Заключение. В первом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании прямого сравнения двух ГИБП с разными механизмами действия — SPIRIT H2H — продемонстрировано преимущество ИКСЕ по сравнению с АДА в одновременном снижении активности артрита и псориаза а также сопоставимая эффективность данных препаратов в отношении суставных проявлений ПсА. Применение ИКСЕ по сравнению с АДА сопровождалось более частым достижением пациентами с ПсА комбинированной конечной точки, включавшей признаки поражения суставов и кожи, а также меньшей частотой СНЯ у больных с активным ПсА с предшествующей неэффективностью сБПВП. Полученные результаты имеют большое значение для клинической практики с точки зрения обоснованного выбора терапевтической стратегии у таких пациентов.

Ключевые слова: псориатический артрит; псориаз; иксекизумаб; адалимумаб; поражение суставов; генно-инженерные биологические препараты; нежелательные явления.

Контакты: Татьяна Викторовна Коротаева; tatianakorotaeva@gmail.com

Для ссылки: Коротаева Т.В. Результаты прямого сравнения клинической эффективности иксекизумаба и адалимумаба: данные исследования SPIRIT H2H. Современная ревматология. 2020;14(3):50–56. DOI: 10.14412/1996-7012-2020-3-50-56

Results of direct comparison of the clinical efficacy of ixekizumab and adalimumab: data from the SPIRIT H2H study

Korotaeva T.V.

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

Objective: to analyze the data available in the literature on the efficacy and safety of ixekizumab (IXE) and adalimumab (ADA) via their direct comparisons in the treatment of psoriatic arthritis (PsA).

Patients and methods. The results of the SPIRIT H2H study were analyzed, the aim of which was to investigate the potential superiority of IXE to ADA for arthritis and skin manifestations in a group of patients with active PsA, stable plaque psoriasis with an inadequate response to synthetic disease-modifying antirheumatic drugs (sDMARDs) who had not previously received biological agents (BAs).

Design: a 52-week multicenter, randomized, parallel-group study. The patients were randomized 1:1 to open IXE or ADA administration groups for 52 weeks. This review presents the data obtained at 24-week follow-up.

Of the 684 screened patients, 566 (82.7%) were included in the study; moreover, the distribution of the patients was equal between the ADA ($n=283$) and IXE ($n=283$) groups. At 6 months, 269 (95%) patients in the ADA group and 262 (93%) in the IXE one continued to participate in the study. Efficacy analysis was made based on the achievement of the primary endpoint that was considered to be related to the relative number of patients, who had simultaneously achieved improvements in the joints and skin according to the ACR50 and PASI100 criteria.

Results and discussion. At 24 weeks, the proportion of patients who had simultaneously achieved ACR50 and PASI100 responses was significantly higher in the IXE group (36%) than in the ADA one (28%) ($p=0.036$). It was found that the IXE group was not inferior to the ADA one in terms of ACR50 response rates (in 51% (IXE) and 47% (ADA) patients) and was superior in achieving PASI100 response rates (in 60% (IXE) and 47% (ADA) patients) ($p=0.001$). The IXE group was recorded to have a higher response than the ADA group and in terms of other manifestations of the disease: the severity of skin and nail psoriasis, enthesitis, remission achievement, minimal and very low disease activity, and improved quality of life. Comparable effectiveness was noted for the effect of the drugs on dactylitis, as well as for the simultaneous achievement of remission and low disease activity in psoriatic arthritis according to DAPSA. Serious adverse events (SAEs) were recorded in 8.5% (ADA) and 3.5% (IXE) patients.

The safety and tolerability of both BAs corresponded to their previously presented safety profile. The findings were also confirmed at 52-week follow-up, presented at the Meetings of the American College of Rheumatology in November 2019 and the European League Against Rheumatism in June 2020, and published in the leading journals of rheumatology.

Conclusion. The first randomized placebo-controlled study (SPIRIT H2H) directly comparing the two BAs with different mechanisms of action demonstrated the advantage of IXE over ADA in simultaneously reducing the activity of arthritis and psoriasis and showed their comparable efficacy comparable efficacy regarding joint symptoms. The use of IXE versus ADA was accompanied by the more frequent achievement of a combined endpoint related to the signs of joint and skin damages in patients with PSA, as well as by the quantitatively lower frequency of SAEs in patients with active PSA who had failed previous sDMARD therapy. The findings are of great importance for clinical practice from the point of view of the reasonable choice of a treatment strategy in these patients.

Keywords: psoriatic arthritis; psoriasis; ixekizumab; adalimumab; joint damage; biological agents; adverse events.

Contact: Tatiana Viktorovna Korotaeva; tatianakorotaeva@gmail.com

For reference: Korotaeva TV. Results of direct comparison of the clinical efficacy of ixekizumab and adalimumab: data from the SPIRIT H2H study. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2020;14(3):50–56. DOI: 10.14412/1996-7012-2020-3-50-56

Цель терапии пациентов с активным псориатическим артритом (ПсА) — снижение выраженности всех клинических проявлений заболевания: артрита, спондилита, энтезита, дактилита и псориаза. Показано, что одновременное улучшение состояния суставов и кожи способствует повышению качества жизни пациентов с ПсА и является важнейшим критерием эффективности лечения [1, 2].

Терапия ПсА включает применение лекарственных средств, уменьшающих симптомы артрита: нестероидных противовоспалительных препаратов, глюкокортикоидов, вводимых внутрисуставно, синтетических базисных противовоспалительных препаратов (сБПВП), таргетных синтетических БПВП (тсБПВП) и генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) с различными механизмами действия, в частности ингибиторов фактора некроза опухоли α (иФНО α), интерлейкинов (ИЛ) 12/23 и 17 [1, 3–5].

Несмотря на быстрое расширение спектра ГИБП, иФНО α продолжают активно применяться в клинической практике, что связано с их высокой эффективностью при спондилоартритах, включая ПсА. Среди иФНО α «золотым стандартом» терапии считается адалимумаб (АДА). В настоящее время эффективность иФНО α доказана, однако в клинической практике остается ряд нерешенных проблем, важнейшей из которых является развитие первичной и вторичной неэффективности при применении этих препаратов — так называемое ускользание эффекта из-за образования нейтрализующих антител (НА) [6].

Обнаружено, что на фоне использования АДА у 26% больных через год наблюдения выявляются НА, в то же время применение метотрексата (МТ) ассоциировано с более высоким уровнем сывороточной концентрации АДА по сравнению с монотерапией этим препаратом [7]. Поэтому для снижения уровня НА и повышения биодоступности ряд иФНО α применяют совместно с МТ [8]. В то же время имеются данные, что ингибиторы ИЛ12/23, ИЛ17 характеризуются низкой иммуногенностью и могут применяться в режиме монотерапии и, следовательно, имеют определенные преимущества по сравнению с некоторыми иФНО α в отношении как биодоступности, так и безопасности при длительном использовании [9].

ГИБП, мишенями которых является ФНО α , значительно замедляют образование структурных повреждений суставов при ПсА. Однако у части пациентов на фоне такой терапии по-прежнему наблюдается рентгенологическое прогрессирование в суставах и позвоночнике: формирование синдесмофитов, ускоренное костеобразование (костная пролиферация, оссификаты в местах прикрепления периферических энтезисов), костная резорбция (остеолиз). Предполагают, что в патогенезе этих процессов участвует не только ФНО α , но и ИЛ12, ИЛ23 и ИЛ17 [10, 11].

Также показано, что длительное применение иФНО α ассоциируется с нежелательными явлениями (НЯ), в первую очередь с инфекционными осложнениями и развитием злокачественных новообразований, в частности лимфом [12]. Однако при анализе более 11 000 терапевтических эпи-

зодов обнаружено, что частота возникновения серьезных инфекций на фоне терапии ингибиторами ИЛ12/23 (устекинумаб) и ИЛ17 ниже по сравнению с таковой при использовании иФНОα [13].

Таким образом, несмотря на высокую эффективность ГИБП при ПсА, имеются существенные возможности для ее повышения, в частности при терапии препаратом иксекизумаб (ИКСЕ, моноклональное антитело — гуманизированный IgG подкласса 4, направленное против ИЛ17A). Препарат состоит из двух идентичных полипептидов легких цепей и двух идентичных полипептидов тяжелых цепей [14].

Учитывая, что ИЛ17A принадлежит к семейству цитокинов ИЛ17, которые характеризуются наличием гомологии, составляющей от 20 до 50%, специфичность ИКСЕ к ИЛ17A является весьма высокой: ИКСЕ высокоспецифичен к ИЛ17A *in vitro* и нейтрализует гомодимеры ИЛ17A и гетеродимеры ИЛ17A/F. Константа равновесия при диссоциации ИЛ17A человека составляет 1,8 пмоль/л, аффинность связывания с ИЛ17A или ИЛ17A/F человека — <3 пмоль/л. В результате при введении ИКСЕ в организм развивается ответ в виде связывания с ИЛ17A или ИЛ17A/F, при этом насыщение связывания наблюдается при концентрации этого антитела 10 нмоль/л [14]. Мутационный анализ ИЛ17A человека позволил охарактеризовать состав ключевого региона эпитопа (DGNVDYH) данного ИЛ, с которым связывается ИКСЕ [15].

ИКСЕ — стерильный, не содержащий консерванта раствор для подкожного введения. Выпускается в 1 мл однодозовом заранее заполненном автоинжекторе или в однодозовом предварительно заполненном шприце.

Недавно Р.Д. Меасе и соавт. [16] представили результаты первого рандомизированного многоцентрового клинического исследования (РКИ) SPIRIT H2H, в котором было проведено прямое сравнение в параллельных группах клинической эффективности и безопасности двух ГИБП — АДА и ИКСЕ.

Цель настоящего исследования — анализ данных литературы о сравнительной эффективности и безопасности применения ИКСЕ и АДА в рамках прямых сравнений.

Пациенты и методы. В исследовании SPIRIT H2H оценивали потенциальное превосходство ИКСЕ, представляющего собой высокоаффинное моноклональное антитело против ИЛ17A, над АДА, являющимся иФНОα, в отношении артрита и кожных проявлений у пациентов с активным ПсА (≥3 припухших и болезненных сустава), соответствующих критериям CASPAR (Classification criteria for psoriatic Arthritis) 2006 г., со стабильным бляшечным псориазом и неадекватным ответом на сБПВП, не получавших ранее ГИБП. В период исследования было разрешено одновременное использование стабильной дозы сБПВП [16].

Дизайн исследования — 52-недельное многоцентровое рандомизированное в параллельных группах. Оценка клинических параметров выполнялась слепым методом. После 28-дневного периода скрининга участники были рандомизированы в режиме 1:1 для открытого введения ИКСЕ или АДА (в лекарственной форме без содержания цитрата) в течение 52 нед. В настоящем обзоре представлены данные сравнения на 24-й неделе наблюдения.

Из 684 скринированных пациентов 566 (82,7%) были рандомизированы либо в группу АДА (n=283), либо в группу ИКСЕ (n=283). 14 пациентов из группы АДА и 21 паци-

ент из группы ИКСЕ прекратили участие в исследовании по разным причинам (НЯ, отклонение от протокола, отзыв информированного согласия, недостаточная эффективность). Таким образом, к 24-й неделе продолжили участие в исследовании 269 (95%) пациентов, рандомизированных в группу АДА, и 262 (93%) пациентов, рандомизированных в группу ИКСЕ. Исходные демографические показатели и характеристики заболевания в группах пациентов были сопоставимыми. У всех больных имелся активный бляшечный псориаз с площадью поражения кожи (Body surface area, BSA) ≥3%.

На неделях 1, 4, 8, 12, 16, 24, 32, 40 и 52 в обеих группах была проведена оценка числа болезненных и припухших суставов, энтезита по LEI (Leeds Enthesitis Index) и SPARCC (Spondylarthritis Research Consortium of Canada), дактилита по LDI-B (Leeds Dactylitis Index-Basic), тяжести и распространенности псориаза по PASI (Psoriasis Area Severity Index) и BSA, тяжести поражения ногтей по NAPS (Nail Psoriasis Severity Index) и распространенности и выраженности псориаза на основании sPGA (static Physician Global Assessment — оценка врачом состояния кожных покровов, пораженных псориазом). На 24-й и 52-й неделях исследования оценивались достижение минимальной активности болезни (МАБ), очень низкой активности (достижение 7 из 7 критериев МАБ), а также ответ на терапию по критериям PsARC (Psoriatic Arthritis Response Criteria), динамика специфичных для ПсА интегральных индексов активности — CPDAI (Composite Psoriatic Disease Activity Index) в модификации, PASDAS (Psoriatic Arthritis Disease Activity Score) и DAS28-СРБ.

Исследуемые препараты вводили в виде подкожных инъекций. В группе ИКСЕ все пациенты получали нагрузочную дозу 160 мг (2 инъекции по 80 мг) на неделе 0, затем — 80 мг препарата каждые 4 нед, начиная с 4-й недели (7 доз до 24-й недели). Пациентам, у которых имелся псориаз умеренной — тяжелой степени тяжести, ИКСЕ назначали по 80 мг каждые 2 нед со 2-й по 12-ю неделю исследования, затем ИКСЕ вводили каждые 4 нед (10 доз до 24-й недели и 3 дополнительные дозы).

В группе АДА препарат назначали по 40 мг каждые 2 нед (12 доз до 24-й недели). Больные, которые соответствовали критериям тяжести псориаза (от умеренной до тяжелой степени), получали 80 мг АДА (2 инъекции по 40 мг) на неделе 0, затем 40 мг препарата каждые 2 нед, начиная с недели 1 (14 доз до 24-й недели и 2 дополнительные дозы).

Анализ эффективности проводили на основании достижения первичной конечной точки РКИ, которой считали относительное количество пациентов с одновременным улучшением состояния суставов и кожи по ACR50 и PASI100.

Основная вторичная конечная точка (ACR50) позволяла определить, являлось ли применение ИКСЕ менее эффективным, чем терапия АДА, на 24-й неделе исследования; оценка проводилась по доле пациентов, достигших критерия ACR50.

Вторая основная конечная точка (PASI100) оценивала превосходство применения ИКСЕ над АДА на 24-й неделе терапии, что определяли по относительному количеству пациентов, достигших PASI100.

Другие вторичные конечные точки включали: доли пациентов, достигших улучшения по критериям ACR20,

ACR70, PASI75, PASI90, NAPS1=0, МАБ, а также MCID (Minimal Clinically Important Difference – показатель минимально значимого улучшения) – изменение $\geq 0,35$ пункта по сравнению с исходным уровнем по HAQ-DI (Health Assessment Questionnaire Disability Index) и DLQI (Dermatology Life Quality Index).

Результаты. При оценке эффективности терапии на 24-й неделе было установлено достижение первичной и всех основных вторичных конечных точек исследования. Доля пациентов, одновременно достигших ACR50 и PASI100, была статистически значимо выше ($p=0,036$) в группе ИКСЕ (36%), чем в группе АДА (28%). Существенные различия наблюдались уже на 8-й неделе исследования.

В частоте ответа по ACR50 статистически значимых различий между группой ИКСЕ (50,5%) и группой АДА (46,6%) не отмечено. Более высокий ответ по показателю PASI100 ($p=0,001$) был установлен для ИКСЕ по сравнению с АДА: соответственно 60 и 47% пациентов. Статистически значимые различия наблюдались по данному показателю, начиная с первого визита (4-я неделя), и сохранялись до 24-й недели исследования.

В группе ИКСЕ по сравнению с группой АДА значительно больше пациентов достигли МАБ (различия показателей составило 12,4%; 95% доверительный интервал, ДИ 4,3–20,4%) и очень низкой активности ПсА (различия 7,1%; 95% ДИ 1,4–12,7%) на 24-й неделе. Несмотря на отсутствие существенных межгрупповых различий в динамике DAPSA (Disease Activity In Psoriatic Arthritis) по сравнению с исходным уровнем (различия при лечении составило -1,64; 95% ДИ от -3,94 до 0,66), а также в снижении активности болезни по DAPSA, включая ремиссию ($DAPSA \leq 4$; различия 1,1%; 95% ДИ от -7,0 до 9,1%), на 24-й неделе в группе ИКСЕ было значительно больше пациентов, достигших ремиссии, чем в группе АДА (различия 8,5%; 95% ДИ от 1,7 до 15,3%).

Не отмечено статистически значимых различий между группами по изменению комбинированного индекса активности ПсА PASDAS относительно исходного уровня (различия составило -0,14; 95% ДИ от -0,38 до 0,10) или низкой активности болезни – PASDAS $\leq 3,2$ (различия -6,0%; 95% ДИ -2,2 до 14,2%), однако уровень PASDAS, близкий к ремиссии ($\leq 1,9$), был достигнут у значительно большего количества пациентов в группе ИКСЕ, чем в группе АДА (различия 9,5%; 95% ДИ 2,5–16,6%).

Не установлено существенных различий по показателю ACR20 (различия составило -3,2%; 95% ДИ от -10,7 до 4,3%) или ACR70 (различия 6,0%; 95% ДИ от -1,4 до 13,5%).

Изменение по сравнению с исходным уровнем комбинированного модифицированного индекса активности ПсА – mCPDAI (modified Composite Psoriatic Disease activity index) было значительно более выраженным в группе ИКСЕ по сравнению с группой АДА на 24-й неделе исследования (различия -0,53; 95% ДИ от -0,85 до -0,20) со статистически значимыми улучшениями уже при первой оценке на 12-й неделе. Эффективность ИКСЕ также оказалась выше и в отношении динамики индекса SPARCC: полное исчезновение энтезита (SPARCC=0) отмечалось у значительно большего количества пациентов данной группы (различия 11,6%; 95% ДИ 1,3–21,9%).

Статистически значимых различий в группах ИКСЕ и АДА в отношении ответа по показателю тяжести дактилита

не выявлено: более чем у 70% пациентов обеих групп отмечено полное исчезновение ($LDI-B=0$) данного признака (различия 5,0%; 95% ДИ от -16,8 до 6,8%).

Значительно больше пациентов в группе ИКСЕ достигли PASI75 (различия 11,3%; 95% ДИ 4,2–18,4%) и PASI90 (различия 15,9%; 95% ДИ 8,1–23,7%), чем в группе АДА. Выраженные различия данных показателей наблюдались при первой оценке на 4-й неделе.

Не найдено статистически значимых различий между группами по индексу тяжести поражения ногтей ($NAPS1=0$; различия 8,4%; 95% ДИ от -1,8 до 18,6%), в то же время степень изменения этого показателя по сравнению с исходным была большей в группе ИКСЕ, чем в группе АДА: на 24-й неделе различия составило -3,37 (95% ДИ от -5,4 до -1,3), при этом существенное улучшение по показателю NAPS1 наблюдалось уже на 12-й неделе лечения.

Улучшение качества жизни, нарушенного в связи с псориазом, по динамике DLQI (0, 1) было значительно выше на 24-й неделе в группе ИКСЕ по сравнению с группой АДА (различия 9,5%; 95% ДИ 1,4–17,7%), выраженные различия были отмечены уже при первой оценке на 4-й неделе исследования. В то же время не выявлено статистически значимых различий в группах по функциональному индексу качества жизни – HAQ-DI (различия 1,3%; 95% ДИ от -6,9 до 9,6%).

Оценка безопасности исследуемых препаратов показала, что в группе ИКСЕ было больше НЯ по сравнению с группой АДА, в основном НЯ были легкой или средней степени тяжести. В то же время пациентов, прекративших участие в исследовании из-за развития НЯ, и количество серьезных НЯ (СНЯ) было меньше в группе ИКСЕ. Летальных исходов в период проведения исследования не зарегистрировано.

Большинство НЯ, вызванных развитием инфекции, были легкой или средней степени тяжести. Более тяжелые инфекционные НЯ зарегистрированы в группе АДА. Лечение было прервано у 3 пациентов из-за НЯ, связанных с инфекцией: у 2 в группе АДА (туберкулез лимфатических узлов, легионеллезная пневмония) и у 1 в группе ИКСЕ (бактериальный артрит). Случаев туберкулеза легких не зафиксировано.

НЯ, вызванные грибковой инфекцией (*Candida*), чаще наблюдались в группе ИКСЕ ($n=7$; у 4 пациентов – поражение полости рта и у 3 – генитальная локализация), чем в группе АДА (у 1 – поражение полости рта и у 1 – генитальная локализация). Все эти НЯ разрешились, кроме 1 случая в группе ИКСЕ, когда грибковая инфекция полости рта отмечалась до 24-й недели.

Не установлено значимых различий в частоте местных реакций в области инъекции препарата, большинство из которых были легкой степени тяжести: одна тяжелая местная реакция (гиперчувствительность в области инъекции) выявлена в группе АДА, тогда как в группе ИКСЕ отмечен 1 случай появления сыпи в месте инъекции. Прекратили участие в исследовании из-за развития местных реакций 1 пациент из группы ИКСЕ и 3 пациента из группы АДА.

Большинство проявлений аллергии и гиперчувствительности имели легкую или среднюю степень тяжести, они не были анафилактическими, ни один случай не квалифицирован как СНЯ.

В каждой группе пациентов отмечено 1 серьезное сердечно-сосудистое событие: в группе ИКСЕ — мерцательная аритмия, в группе АДА — ишемия миокарда. У 1 пациента, получавшего ИКСЕ, лечение было прервано из-за брадикардии, развившейся в результате лечения сердечно-сосудистого события. Одно серьезное неблагоприятное цереброкardiоваскулярное событие (геморрагический инсульт) зарегистрировано в группе АДА и квалифицировано как СНЯ, но не привело к выбыванию пациента из исследования.

В группе ИКСЕ не отмечено развития злокачественных новообразований, тогда как в группе АДА установлено 3 таких случая, 2 из которых были расценены как СНЯ (базальноклеточный рак и новообразование прямой кишки), при этом ни один пациент не прекратил участия в исследовании.

Не зафиксировано случаев цитопении, которые были бы расценены как СНЯ, ни у одного пациента не наблюдалось развития нейтропении 3-й или 4-й степени тяжести.

Ни в одной из групп пациентов не выявлено НЯ, связанных с суицидальными реакциями или травмами. Не отмечено СНЯ, вызванных депрессией, а также случаев прекращения участия в исследовании из-за развития депрессии.

Подозреваемые события, связанные с воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК), оценивались экспертами в соответствии с критериями EPIMAD (EPIdemiologique des Maladies de l'Appareil Digestif) для вынесения решения о подозрении на ВЗК, согласно которым «вероятные» и «определенные» события расцениваются как подтвержденные случаи заболевания [17]. Три НЯ были идентифицированы у 2 пациентов, получавших ИКСЕ, при этом имелось подозрение на ВЗК. Еще у 1 пациента, получавшего ИКСЕ (без признаков ВЗК в анамнезе), был зарегистрирован колит, который был расценен как болезнь Крона и явился единственным случаем, соответствовавшим критериям EPIMAD для подтвержденного ВЗК. В группе АДА не отмечено СНЯ вследствие ВЗК. Случаев потенциальных ВЗК не зафиксировано.

Обсуждение. РКИ SPIRIT H2N — первое законченное исследование, в котором проведено прямое сравнение двух ГИБП с разным механизмом действия у пациентов с активным ПсА и неадекватным ответом на сБПВП.

Применение ИКСЕ по сравнению с АДА сопровождалось более высоким уровнем клинического ответа со стороны как суставов, так и псориаза. На 24-й неделе у большего числа пациентов группы ИКСЕ отмечены значительное улучшение или исчезновение клинических проявлений энтезита и дактилита, положительная динамика псориаза кожи и ногтей, что ассоциировалось с уменьшением активности ПсА и достижением минимальной/очень низкой активности заболевания, при этом влияние на дактилит и одновременное достижение ремиссии и низкой активности по DAPSA оказалось сопоставимо [18]. Значительно больше пациентов, получавших ИКСЕ, достигли ремиссии по DAPSA по сравнению с группой больных, леченных АДА, и это позволяет предположить, что влияние на кожные изменения — не единственный клинический признак, с которым связаны различия в эффективности исследуемых биологических препаратов.

Наблюдалось также быстрое и значительно более выраженное улучшение качества жизни больных ПсА, связанно-

го с кожными проявлениями заболевания (по показателю DLQI). Отсутствие существенных различий между группами по критериям ACR20/50/70 свидетельствует как о сходной динамике развития ответа в отношении улучшения состояния суставов на фоне применения ИКСЕ и АДА, так и об уровне его выраженности.

Частота СНЯ, особенно связанных с инфекциями, была выше в группе АДА. В то же время инфекционные осложнения чаще наблюдались в группе ИКСЕ.

Частота местных реакций (включая болевые ощущения в месте инъекции) была выше в группе ИКСЕ, хотя большинство из них были слабо выраженными в обеих группах. В целом профиль безопасности обоих препаратов соответствовал представленной производителями информации.

Важной характеристикой исследования SPIRIT H2N является его актуальность в отношении реальных клинических условий — открытый дизайн и отсутствие группы плацебо. Приблизительно у 82% пациентов не было проявлений, соответствовавших критериям псориаза умеренной и тяжелой степени, что характерно для популяции пациентов, наблюдаемой в реальной клинической практике [19–21].

Высокая клиническая эффективность ИКСЕ отмечена и другими авторами. Так, W. Tillett и соавт. [22] оценена доля пациентов — участников исследований III фазы SPIRIT-P1 и SPIRIT-P2, которые достигли минимальной клинически значимой разницы в отношении снижения производительности труда и нарушений функциональной деятельности, связанных с производительностью труда и ухудшением активности по опроснику WPAI-SHP (Work Productivity and Activity Impairment Specific Health Problem).

В исследовании SPIRIT-P1 (24-недельное двойное слепое лечение) были включены ГИБП-наивные пациенты с активным ПсА, которые были рандомизированы в группы приема 80 мг ИКСЕ каждые 4 нед (ИКСЕ4Н) или каждые 2 нед (ИКСЕ2Н, начальная доза 160 мг), АДА — по 40 мг каждые 2 нед (АДА2Н) или плацебо.

В двойное слепое исследование SPIRIT-P2 вошли пациенты, ранее получавшие иФНОα, которые были рандомизированы в группы в зависимости от приема ИКСЕ — каждые 4 нед (ИКСЕ4Н) или каждые 2 нед (ИКСЕ2Н) либо плацебо в течение 24 нед двойного слепого лечения. Авторы определяли относительное количество пациентов, которые достигли 15% улучшения по показателю производительности труда и 20% улучшения по показателям снижения активности WPAI-SHP в течение периода двойного слепого лечения. Установлено, что в исследовании SPIRIT-P1 на 24-й неделе 57,1 и 55,8% ГИБП-наивных пациентов в группах ИКСЕ4Н и АДА2Н соответственно достигли необходимого улучшения в отношении производительности труда, тогда как в группе плацебо — только 25,6%.

Доля пациентов, получавших ИКСЕ и АДА, достигших минимально значимого улучшения в отношении снижения активности заболевания, была значительно выше (для групп ИКСЕ4Н — $p < 0,001$; АДА2Н — $p = 0,001$) по сравнению с пациентами, получавшими плацебо, на 24-й неделе. В исследовании SPIRIT-P2 существенно большая доля пациентов группы ИКСЕ4Н, ранее леченных иФНОα, достигла минимально значимого улучшения по тому же критерию по сравнению с плацебо на 24-й неделе ($p < 0,001$).

В целом показано, что применение ИКСЕ было ассоциировано с клинически значимым улучшением трудоспособ-

ности по опроснику WPAI-SHP как у ГИБП-наивных пациентов с ПсА, так и у больных, ранее леченных иФНОα.

Следует отметить, что в исследовании SPIRIT H2H [16] клиническая эффективность и ИКСЕ, и АДА по критериям ACR 50/PASI100 была выше, чем в других РКИ, посвященных изучению ИКСЕ при ПсА [23–25]. Использование двух эффективных методов лечения, открытый дизайн и отсутствие группы плацебо, возможно, способствовали усилению реакции на SPIRIT H2H, поскольку все пациенты знали, что получают активную терапию. В связи с этим для минимизации систематической ошибки ключевые клинические оценки были выполнены «заслепленными» экспертами.

В данном исследовании применение ИКСЕ по сравнению с АДА сопровождалось более частым достижением пациентами с ПсА комбинированной конечной точки, включавшей одновременное уменьшение признаков поражения суставов и кожи, а также меньшей частотой СНЯ. Анализ результатов исследования продемонстрировал, что доля пациентов, достигших первичной конечной точки, была статистически значимо выше ($p=0,036$) в группе ИКСЕ (36%), чем в группе АДА (28%). Установлено, что пациенты группы ИКСЕ не уступали пациентам группы АДА по показателю ответа ACR50 (ИКСЕ – 51%, АДА – 47%) и превосходили их по PASI100 (ИКСЕ – 60%, АДА – 47%; $p=0,001$). У пациентов группы ИКСЕ зарегистрирован более высокий ответ по сравнению с пациентами группы АДА при оценке и других проявлений заболевания (поражение кожи, ногтей), лечения до достижения цели и качества жизни. О серьезных по-

бочных эффектах сообщалось у 8,5% пациентов группы АДА и у 3,5% больных группы ИКСЕ.

Результаты исследования показали, что у пациентов с ПсА и неадекватным ответом на сБПВП превосходство ИКСЕ над АДА проявляется в отношении достижения одновременно улучшения состояния суставов и кожи (ACR50 и PASI100). Безопасность и переносимость обоих биологических препаратов соответствовали профилю их безопасности. Необходимо отметить, что основные результаты были подтверждены на 52-й неделе наблюдения: на фоне терапии ИКСЕ у значимо большего количества пациентов отмечались одновременное улучшение параметров артрита и снижение тяжести псориаза по критериям ACR50/PASI100. При этом достижение PASI100 сохранялось на высоком уровне в группе ИКСЕ по сравнению с группой АДА (64 против 41%; $p<0,001$). ИКСЕ продемонстрировал сопоставимое с АДА влияние на основные клинические домены ПсА независимо от сопутствующей терапии МТ.

Результаты РКИ SPIRIT H2H неоднократно обсуждались на заседаниях Американской коллегии ревматологов в ноябре 2019 г. и Европейской антиревматической лиги в июне 2020 г. и недавно были опубликованы в ведущем ревматологическом издании – *Annals of the Rheumatic Diseases* [26].

Заключение. Таким образом, в исследовании SPIRIT H2H применение ИКСЕ по сравнению с АДА сопровождалось более частым достижением пациентами с ПсА комбинированной конечной точки, включавшей признаки поражения суставов и кожи, а также меньшей частотой СНЯ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Kavanaugh A, Gottlieb A, Morita A, et al. The contribution of joint and skin improvements to the health-related quality of life of patients with psoriatic arthritis: a post hoc analysis of two randomised controlled studies. *Ann Rheum Dis*. 2019 Sep;78(9):1215–19. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-215003. Epub 2019 May 21.
- Kavanaugh A, Helliwell P, Ritchlin CT. Psoriatic arthritis and burden of disease: patient perspectives from the population-based multinational assessment of psoriasis and psoriatic arthritis (MAPP) survey. *Rheumatol Ther*. 2016 Jun;3(1):91–102. doi: 10.1007/s40744-016-0029-z. Epub 2016 Feb 29.
- Singh JA, Guyatt G, Ogdie A, et al. Special Article: 2018 American College of Rheumatology/National Psoriasis Foundation Guideline for the Treatment of Psoriatic Arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2019 Jan;71(1):2–29. doi: 10.1002/acr.23789. Epub 2018 Nov 30.
- Kerschbaumer A, Smolen J, Dougados M, et al. Pharmacological treatment of psoriatic arthritis: a systematic literature research for the 2019 update of the EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2020 Jun;79(6):778–86. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217163. Epub 2020 May 7.
- 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 Rheumatol*. 2016 May;68(5):1060–71. doi: 10.1002/art.39573. Epub 2016 Mar 23.
- Zisapel M, Zisman D, Madar-Balakirski N, et al. Prevalence of TNF-α blocker immunogenicity in psoriatic arthritis. *J Rheumatol*. 2015 Jan;42(1):73–8. doi: 10.3899/jrheum.140685. Epub 2014 Nov 15.
- Vogelzang EH, Kneepkens EL, Nurmohamed MT, et al. Anti-adalimumab antibodies and adalimumab concentrations in psoriatic arthritis; an association with disease activity at 28 and 52 weeks of follow-up. *Ann Rheum Dis*. 2014 Dec;73(12):2178–82. doi:10.1136/annrheumdis-2014-205554. Epub 2014 Aug 12.
- Mease P, Collier D, Saunders K, et al. Comparative effectiveness of biologic monotherapy versus combination therapy for patients with psoriatic arthritis: results from the CORRONA registry. *RMD Open*. 2015 Dec 30;1(1):e000181. doi: 10.1136/rmdopen-2015-000181. eCollection 2015.
- McInnes IB, Mease PJ, Kirkham B, et al. Secukinumab, a human anti-interleukin-17A monoclonal antibody, in patients with psoriatic arthritis (FUTURE 2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2015 Sep 19;386(9999):1137–46. doi: 10.1016/S0140-6736(15)61134-5. Epub 2015 Jun 28.
- Sherlock JP, Joyce-Shaikh B, Turner SP, et al. IL-23 induces spondyloarthropathy by acting on ROR-γt+ CD3+CD4–CD8–entheseal resident T cells. *Nat Med*. 2012 Jul 1;18(7):1069–76. doi: 10.1038/nm.2817.
- McGonagle D, McInnes I, Kirkham B, et al. The role of IL-17A in axial spondyloarthritis and psoriatic arthritis: recent advances and controversies. *Ann Rheum Dis*. 2019 Sep;78(9):1167–78. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215356. Epub 2019 Jul 5.
- Calip GS, Patel PR, Adimadhyam S, et al. Tumor necrosis factor-alpha inhibitors and risk of non-Hodgkin lymphoma in a cohort of adults with rheumatologic conditions. *Int J Cancer*. 2018 Sep 1;143(5):1062–71. doi: 10.1002/ijc.31407. Epub 2018 Apr 16.
- Li X, Andersen KM, Chang HY, et al. Comparative risk of serious infections among real-world users of biologics for psoriasis or psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2020 Feb;79(2):285–91. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-216102. Epub 2019 Oct 31.
- Lilly E. Taltz product monograph. Toronto; 2018.
- Liu L, Lu J, Allan BW, et al. Generation and characterization of ixekizumab, a humanized monoclonal antibody that neutralizes interleukin-17A. *J Inflamm Res*. 2016 Apr 19;9:39–50. doi: 10.2147/JIR.S100940. eCollection 2016.
- Mease PJ, Smolen JS, Behrens F, et al.

- SPIRIT H2H study group. A head-to-head comparison of the efficacy and safety of ixekizumab and adalimumab in biological-naïve patients with active psoriatic arthritis: 24-week results of a randomised, open-label, blinded assessor trial. *Ann Rheum Dis*. 2020 Jan;79(1):123-31. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215386. Epub 2019 Sep 28.
17. Gower-Rousseau C, Salomez JL, Dupas JL, et al. Incidence of inflammatory bowel disease in northern France (1988-1990). *Gut*. 1994 Oct;35(10):1433-8. doi: 10.1136/gut.35.10.1433.
18. Smolen JS, Schols M, Braun J, et al. Treating axial spondyloarthritis and peripheral spondyloarthritis, especially psoriatic arthritis, to target: 2017 update of recommendations by an international Task force. *Ann Rheum Dis*. 2018 Jan;77(1):3-17. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211734. Epub 2017 Jul 6.
19. Busquets-Perez N, Rodriguez-Moreno J, Gyme-Vaquero C, et al. Relationship between psoriatic arthritis and moderate-severe psoriasis: analysis of a series of 166 psoriatic arthritis patients selected from a hospital population. *Clin Rheumatol*. 2012 Jan;31(1):139-43. doi: 10.1007/s10067-011-1787-1. Epub 2011 Jun 24.
20. Feldman SR, Zhao Y, Shi L, et al. Economic and comorbidity burden among moderate-to-severe psoriasis patients with comorbid psoriatic arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2015 May;67(5):708-17. doi: 10.1002/acr.22492.
21. Muller B, Stekhoven D, Villiger P. Major differences in the pattern of joint swelling and tenderness in a large psoriatic arthritis cohort — results from an exploratory hierarchical cluster analysis. *Arthritis Rheum*. 2013;65:S141.
22. Tillett W, Lin CY, Trevelin Sprabery A, et al. Clinically Meaningful Improvement in Work Productivity Loss in Active Psoriatic Arthritis: Post-Hoc Analysis of SPIRIT-P1 and SPIRIT-P2 Trials. *Clin Exp Rheumatol*. 2020 May 11. Online ahead of print.
23. Mease PJ, Gladman DD, Ritchlin CT, et al. Adalimumab for the treatment of patients with moderately to severely active psoriatic arthritis: results of a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2005 Oct;52(10):3279-89. doi: 10.1002/art.21306.
24. Mease PJ, van der Heijde D, Ritchlin CT, et al. Ixekizumab, an interleukin-17A specific monoclonal antibody, for the treatment of biologic-naïve patients with active psoriatic arthritis: results from the 24-week randomised, double-blind, placebo-controlled and active (adalimumab)-controlled period of the phase III trial SPIRIT-P1. *Ann Rheum Dis*. 2017 Jan;76(1):79-87. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209709. Epub 2016 Aug 23.
25. Nash P, Kirkham B, Okada M, et al. Ixekizumab for the treatment of patients with active psoriatic arthritis and an inadequate response to tumour necrosis factor inhibitors: results from the 24-week randomised, double-blind, placebo-controlled period of the SPIRIT-P2 phase 3 trial. *Lancet*. 2017 Jun 10;389(10086):2317-27. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31429-0. Epub 2017 May 24.
26. Smolen JS, Mease P, Tahir H, et al. Multicentre, randomised, open-label, parallel-group study evaluating the efficacy and safety of ixekizumab versus adalimumab in patients with psoriatic arthritis naïve to biological disease-modifying antirheumatic drug: final results by week 52. *Ann Rheum Dis*. 2020 Jul 13;annrheumdis-2020-217372. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217372. Online ahead of print.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

10.06.05.2020/15.07.2020/18.07.2020

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.

Коропаева Т.В. <https://orcid.org/0000-0003-0579-1131>

Параметры внутренней картины болезни и качества жизни у пациентов с системной красной волчанкой

Ялтонский В.М.¹, Абросимов И.Н.¹, Андрушкевич Т.Д.¹, Шашурина Е.М.¹,
Соловьев С.К.², Асеева Е.А.²

¹Кафедра клинической психологии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва;

²лаборатория интенсивных методов терапии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия

¹Россия, 127473, ул. Делегатская, 20, стр. 1; ²Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А

Цель исследования — анализ структурных особенностей внутренней картины болезни (ВКБ) у пациентов с системной красной волчанкой (СКВ) и ее соотношения с параметрами качества жизни (КЖ) как показателя адаптации к заболеванию.

Пациенты и методы. В исследование включен 51 пациент с СКВ. В группы сравнения вошли пациенты, отличающиеся по психологическому параметру — восприятию имеющегося заболевания как угрозы для жизни и здоровья: пациенты 1-й группы (n=17) относились к своему заболеванию как к умеренной угрозе жизни и благополучию, пациенты 2-й группы (n=34) — как к выраженной угрозе.

Результаты и обсуждение. При сравнительном анализе когнитивного уровня ВКБ были обнаружены статистически значимые различия между пациентами 1-й и 2-й групп по шкалам: «Течение болезни» ($p<0,001$), «Личный контроль» ($p<0,001$), «Контроль лечения» ($p<0,001$), «Понятность болезни» ($p<0,001$), «Эмоциональная реакция на болезнь» ($p<0,005$), «Общий уровень угрозы болезни» ($p<0,001$). Оказалось, что пациенты 1-й группы лучше понимают особенности протекания и проявления болезни, более уверены в эффективности и важности назначенного лечения, а также в собственных возможностях улучшить свое состояние. Пациенты 2-й группы были более склонны к попыткам совладания с имеющимися негативными переживаниями путем уклонения от проблемы.

Заключение. ВКБ у пациентов с СКВ может быть различной. Восприятие болезни как выраженной угрозы негативно влияет на эффективность терапии, психическое благополучие, социальную активность и в конечном счете на КЖ. Полученные результаты можно использовать при разработке программ психологического сопровождения пациентов с ревматическими заболеваниями, в частности с СКВ.

Ключевые слова: системная красная волчанка; внутренняя картина болезни; качество жизни; адаптация к болезни.

Контакты: Владимир Михайлович Ялтонский; yaltonsky@mail.ru

Для ссылки: Параметры внутренней картины болезни и качества жизни у пациентов с системной красной волчанкой. Ялтонский ВМ, Абросимов ИН, Андрушкевич ТД и др. Современная ревматология. 2020;14(3):57–62. DOI: 10.14412/1996-7012-2020-3-57-62

Parameters of the internal picture of the disease and quality of life in patients with systemic lupus erythematosus

Yaltonsky V.M.¹, Abrosimov I.N.¹, Andrushkevich T.D.¹, Shashurina E.M.¹, Solovyev S.K.², Aseeva E.A.²

¹Department of Clinical Psychology, A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Ministry of Health of Russia, Moscow; ²Intensive Care Laboratory, V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow

¹20, Delegatskaya St., Build. 1, Moscow 127473, Russia; ²34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia

Objective: to analyze the structural features of the internal picture of the disease (IPD) in patients with systemic lupus erythematosus (SLE) and its ratio with quality of life (QOL) as an indicator of adaptation to the disease.

Patients and methods. The investigation enrolled 51 patients with SLE. Comparison groups included patients differing in the psychological parameter — the perception of the existing disease as a threat to life and health: Group 1 (n=17) regarded their disease as a moderate threat to life and well-being; Group 2 (n=34) considered it as a severe threat.

Results and discussion. Comparative analysis of the cognitive level of IPD revealed statistically significant differences between the patients of Groups 1 and 2 in the following scales: «course of the disease» ($p<0.001$), «personal control» ($p<0.001$), «treatment control» ($p<0.001$), «understandability of the disease» ($p<0.001$), «emotional response to the disease» ($p<0.005$), and «overall level of disease threats» ($p<0.001$). It turned out that Group 1 patients better understood the features of the course and manifestation of the disease, were more confident in the efficiency and importance of the treatment prescribed, as well as in their own capabilities to improve their health status. Group 2 patients were more inclined to try to cope with the existing negative experiences, by avoiding the problem.

Conclusion. IPD can be different in patients with SLE. The perception of illness as a severe threat negatively affects the efficiency of therapy, mental well-being, social activity, and ultimately QOL. The findings can be used to develop programs for psychological support of patients with rheumatic diseases, in particular those with SLE.

Keywords: systemic lupus erythematosus; internal picture of the disease; quality of life; adaptation to disease.

Contact: Vladimir Mikhailovich Yaltonsky; yaltonsky@mail.ru

For reference: Yaltonsky VM, Abrosimov IN, Andrushkevich TD, et al. Parameters of the internal picture of the disease and quality of life in patients with systemic lupus erythematosus. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2020;14(3):57–62. DOI: 10.14412/1996-7012-2020-3-57-62

Системная красная волчанка (СКВ) — хроническое системное аутоиммунное заболевание неизвестной этиологии, в основе которого лежит генетически обусловленное нарушение иммунной регуляции, определяющее образование органоспецифических антител к антигенам ядер клеток и иммунных комплексов с развитием иммунного воспаления в тканях многих органов [1].

СКВ является наиболее часто встречающейся патологией из группы системных заболеваний соединительной ткани, ее распространенность составляет от 4 до 250 случаев на 100 тыс. населения. 90% больных СКВ составляют женщины репродуктивного возраста, пик заболеваемости приходится на 15–25 лет [2, 3].

Отличительная черта СКВ — многообразие клинических проявлений и вариантов течения. Среди возможных клинических проявлений СКВ — гематологические и иммунологические нарушения, поражение кожи, язвы слизистых оболочек, артрит, поражение почек, а также центральной нервной системы. В разные периоды заболевания может наблюдаться несколько симптомов, которые существенно варьируются, но для более развернутой картины СКВ типично полиорганное поражение. Течение СКВ характеризуется чередованием ремиссий и обострений [4–7].

Заболевание в значительной степени негативно влияет на качество жизни (КЖ) пациентов, которым нередко приходится полагаться на помощь близких при выполнении даже незначительных повседневных дел, многие теряют трудоспособность и вынуждены оставить привычную работу, часто менять планы в зависимости от состояния здоровья [8–10].

Важным представляется изучение заболевания в рамках концепции внутренней картины болезни (ВКБ), или, в зарубежной терминологии, — концепции восприятия болезни. ВКБ является одним из главных понятий, которое рассматривают в психологии и медицине, когда в связи с болезнью индивиду необходимо адаптироваться к новым жизненным условиям [11].

В настоящей работе использована классификация В.В. Николаевой [12], которая определяет ВКБ как *психическое отражение человеком переживаемого им заболевания и выделяет четыре ее основных уровня: чувственный* — совокупность соматических ощущений, возникших в связи с болезнью; *эмоциональный* — совокупность эмоциональных реакций в ответ на болезненные симптомы; *когнитивный* — совокупность знаний больного о своем заболевании, а также его представлений о течении и исходе заболевания; *мотивационный* — деятельность, образ жизни и его изменения, которые избрал больной для выздоровления.

В медицине и психологии рассматривается КЖ, связанное со здоровьем, т. е. сочетание условий жизнеобеспечения и состояния здоровья, позволяющих достичь физического, психического и социального благополучия и самореализации [13, 14]. При исследовании КЖ пациентов с соматическими заболеваниями необходимо учитывать не только телесные страдания, причиняемые болезнью, но и эмоциональную составляющую, являющуюся реакцией на заболевание, субъективную оценку пациентом своего психического состояния, связанного с болезнью, а также то, как поменялась социальная ситуация при появлении заболевания и что это для него означает [15]. Каждый человек при оценке удовлетворенности своей жизнью опирается на

индивидуальные ценности, представления, имеющийся опыт и др., при этом многочисленные аспекты и сферы жизни имеют для него неодинаковую ценность: для одних наиболее важно здоровье, для других — профессиональная реализация. Ценность здоровья также может пониматься по-разному: от способности к самообслуживанию, выполнению повседневных дел без посторонней помощи или возможности планировать свой день без учета ограничений, накладываемых заболеванием, до занятий спортом и активного образа жизни [16].

Значимой частью КЖ, связанного со здоровьем, является отношение пациента к имеющемуся заболеванию, сложившейся социальной ситуации и т. д., что позволяет соотносить КЖ с ВКБ. Допускается рассмотрение этих понятий как сложных, многоуровневых компонентов адаптационной системы человека, поэтому изучение ВКБ применительно к КЖ и адаптации к заболеванию весьма актуально [17].

Оценка особенностей когнитивного и мотивационного уровней ВКБ у пациентов с СКВ поможет понять, как пациенты данной группы воспринимают свое заболевание и оценивают его тяжесть и опасность для жизни, какие шаги предпринимают для улучшения своего состояния. Полученные данные позволят составить комплекс необходимых психологических интервенций, которые будут способствовать разработке мероприятий, направленных на улучшение адаптации пациентов к заболеванию, а также повышению КЖ.

Цель исследования — анализ особенностей структуры ВКБ у пациентов с СКВ и ее соотношения с КЖ как показателем адаптации к заболеванию.

Пациенты и методы. Исследование проводилось с сентября по декабрь 2019 г. на базе 5-го ревматологического отделения ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой». В исследование включен 51 пациент с диагнозом СКВ: 47 женщин и 4 мужчины в возрасте от 18 до 60 лет (средний возраст $39,04 \pm 12,45$ года), находившихся на плановом стационарном лечении.

Все больные были разделены на две группы в зависимости от типа восприятия болезни как угрозы для жизни и здоровья на основании факторного и кластерного анализа с включением показателей «Краткого опросника восприятия болезни». В 1-ю группу вошли 17 пациентов, воспринимающих свое заболевание как умеренную угрозу жизни и благополучию; во 2-ю группу — 34 пациента, оценивающих свое заболевание как выраженную угрозу жизни и благополучию.

Для исследования когнитивного уровня ВКБ использовали «Краткий опросник восприятия болезни» [18] — скрининговую методику для исследования структуры субъективных представлений человека об имеющемся у него заболевании. Мотивационный уровень ВКБ оценивали с помощью «Методики для психологической диагностики способов совладания со стрессовыми и проблемными для личности ситуациями» [17]. Эта методика позволяет проанализировать особенности поведения в проблемных и трудных для личности ситуациях (одной из которых является болезнь), выявить характерные способы преодоления стресса у разных испытуемых. Исследовали ряд копинг-стратегий: конфронтация, дистанцирование, самоконтроль, поиск социальной поддержки, принятие ответ-

Таблица 1. Результаты исследования когнитивного уровня ВКБ
Table 1. Results of studying the cognitive level of IPD

Параметр	1-я группа (n=17)	2-я группа (n=34)	p
Последствия болезни	6,06±2,41	7,12±2,79	0,170
Течение болезни	10,00±0,01	8,29±2,80	0,001
Личный контроль	8,35±1,16	5,26±2,06	0,001
Контроль лечения	8,94±1,19	5,82±2,22	0,001
Идентификация болезни	7,24±2,61	6,44±2,27	0,294
Обеспокоенность болезнью	6,59±3,20	7,91±2,22	0,139
Понятность болезни	9,47±0,80	6,18±2,85	0,001
Эмоциональные реакции на болезнь	4,71±3,21	7,44±2,36	0,005
Общий уровень угрозы болезни	37,82±9,37	49,94±8,92	0,001

ственности, бегство-избегание, планирование решения проблемы, положительная переоценка.

КЖ, связанное со здоровьем, изучали с помощью опросника SF-36 [19], позволяющего определить, насколько человек удовлетворен состоянием тех сфер жизни, на которые оказывает влияние его здоровье, а также своим благополучием в целом.

Статистическую обработку данных проводили с использованием компьютерной программы Statistica 10.0 (StatSoft Inc., USA). Результаты представлены в виде средних величин (M) и стандартных отклонений (SD). Проверка соответствия распределения показателей нормальному закону осуществлялась по величине коэффициентов асимметрии и эксцесса и критерия Колмогорова–Смирнова. При нормальном распределении значения определяли среднее (M) и стандартное отклонение (σ), при распределении, отличном от нормального, — медиану (Me) и интерквартильный размах (25-й; 75-й перцентили). Для сравнения количественных показателей разных групп пациентов для нормально распределенных переменных применяли t-критерий Стьюдента. Непараметрические статистические методы использовали, когда закон распределения исследуемых величин отличался от нормального. Степень выраженности взаимосвязи показателей изучали с помощью корреляционного анализа. При сравнении групп по количествен-

ным показателям использовали t-критерий Стьюдента (две группы) и метод множественных сравнений Шеффе (сравнение более двух групп), по качественным признакам (анализ таблиц сопряженности) — критерий χ^2 Пирсона. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты. Результаты исследования когнитивного уровня ВКБ. При сравнительном анализе когнитивного уровня ВКБ были обнаружены статистически значимые различия по шкалам: «Течение болезни», «Личный контроль», «Контроль лечения», «Понятность болезни», «Эмоциональная реакция на болезнь», «Общий уровень угрозы болезни» (табл. 1). Оказалось, что пациенты 1-й группы лучше пони-

мают особенности протекания и проявления болезни, более уверены в эффективности и важности назначенного лечения, а также в собственных возможностях улучшить свое состояние. Они более точно оценивают длительность заболевания и понимают, что СКВ полностью не излечима. Результаты, полученные у пациентов 2-й группы, свидетельствуют о наличии многочисленных негативных переживаний, касающихся болезни и жизни в целом. Больные обеих групп не отрицали того, что болезнь вносит изменения в их физическое состояние, но недооценивали выраженность и тяжесть данных изменений. Пациенты, воспринимающие свое заболевание как выраженную угрозу, затруднялись определить, что именно из соматических ощущений можно отнести к симптомам заболевания.

Результаты исследования мотивационного уровня ВКБ. Сравнительный анализ мотивационного уровня ВКБ показал статистически значимые различия по шкале «Бегство-избегание» (табл. 2).

Пациенты 2-й группы, воспринимающие свое заболевание как выраженную угрозу, были более склонны к попыткам совладания с имеющимися негативными переживаниями путем уклонения от проблемы. Такая позиция имеет негативные стороны: избегание решения проблемы из-за нежелания сталкиваться с негативными переживаниями усугубляет состояние здоровья. Стратегия «бегство-избегание» считается малоадаптивной. Пациенты 2-й группы чаще использовали и стратегию дистанцирования, которая подразумевает преодоление негативных эмоций, связанных с проблемой, путем снижения значимости проблемы и отвлечения, переключения внимания. Данная стратегия позволяет уменьшить эмоциональные переживания, однако вероятно недооценка серьезности проблемы и снижение активных действий по ее преодолению.

У пациентов 1-й группы наблюдалась тенденция к более частому использованию стратегий самоконтроля и планирования решения пробле-

Таблица 2. Результаты исследования мотивационного уровня ВКБ
Table 2. Results of studying the motivational level of IPD

Параметр	1-я группа (n=17)	2-я группа (n=34)	p
Конфронтация	44,12±9,19	49,50±10,06	0,065
Дистанцирование	48,29±13,57	51,82±12,54	0,377
Самоконтроль	51,53±11,54	47,26±11,84	0,227
Поиск социальной поддержки	50,76±9,83	51,26±9,17	0,862
Принятие ответственности	49,53±10,86	47,97±10,03	0,624
Бегство-избегание	47,47±6,13	52,26±10,68	0,048
Планирование решения проблемы	51,41±11,16	48,76±10,47	0,422
Положительная переоценка	44,59±8,18	46,71±8,79	0,402

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ / ORIGINAL INVESTIGATIONS

Таблица 3. Результаты анализа корреляции между когнитивным уровнем ВКБ и показателями КЖ
 Table 3. Results of analyzing the correlation between the cognitive level of IPD and QOL indicators

Параметр	Последствия болезни	Идентификация болезни	Обеспокоенность болезнью	Эмоциональные реакции	Угроза
Физическое функционирование	$r=-0,406$; $p=0,002$	$r=-0,486$; $p=0,004$	—	—	—
Рольное функционирование, обусловленное физическим состоянием	$r=-0,374$; $p=0,030$	$r=-0,538$; $p=0,001$	—	—	—
Интенсивность боли	—	$r=-0,587$; $p=0,001$	—	—	$r=-0,399$; $p=0,019$
Жизненная активность	$r=-0,371$; $p=0,031$	—	—	—	$r=-0,474$; $p=0,005$
Социальное функционирование	$r=-0,441$; $p=0,009$	$r=-0,345$; $p=0,046$	$r=-0,339$; $p=0,049$	$r=-0,377$; $p=0,028$	$r=-0,438$; $p=0,010$
Рольное функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием	—	—	$r=-0,349$; $p=0,043$	$r=-0,406$; $p=0,017$	$r=-0,499$; $p=0,001$
Психическое здоровье	—	—	—	$r=-0,404$; $p=0,018$	$r=-0,410$; $p=0,016$
Психический компонент здоровья	—	—	$r=-0,408$; $p=0,017$	$r=-0,491$; $p=0,003$	$r=-0,500$; $p=0,003$
Физический компонент здоровья	$r=-0,417$; $p=0,014$	$r=-0,563$; $p=0,001$	—	—	—

мы. Копинг-стратегия самоконтроля, вероятно, проявляется более рациональным и рассудительным взглядом на проблему. Стратегия планирования решения проблемы включает анализ ситуации и разработку линии поведения, что дает позитивный результат при разрешении возникших трудностей.

Результаты исследования КЖ. Сравнительный анализ уровня КЖ у пациентов обеих групп позволил обнаружить значимые различия по следующим шкалам: «Общее состояние здоровья» ($p=0,029$), «Рольное функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием» ($p=0,006$), «Психическое здоровье» ($p=0,009$) и «Психический компонент здоровья» ($p=0,003$). По каждой из этих шкал пациенты, воспринимающие свое заболевание как выраженную угрозу, набрали меньшее количество баллов, что может указывать на наличие у них тенденции оценивать свое состояние как сугубо неудовлетворительное (при этом различий в оценке интенсивности боли, утомляемости, степени влияния состояния здоровья на физическую активность не выявлено), кроме того, у них отмечалась тревожная и депрессивная симптоматика. Пациенты 2-й группы также считали, что их эмоциональное состояние является помехой для успешной профессиональной деятельности и повседневных занятий (сюда можно отнести увеличение времени на выполнение заданий, ухудшение конечного результата и т. д.). Это может объясняться тенденцией к выраженно пессимистичному восприятию своего заболевания, что повышает интенсивность отрицательных эмоций и формирует более негативную оценку течения болезни, эффективности лечения и т. д. Таким образом, негативные переживания, вызванные особенностями осмысления заболевания, ухудшают КЖ у больных СКВ. В целом пациенты обеих групп указывали на то, что заболевание влияет на каждую из представленных сфер жизнедеятельности и в значительной степени ухудшает КЖ.

Результаты анализа корреляции между параметрами когнитивного уровня ВКБ и показателями КЖ. Анализ связей (табл. 3) между показателями КЖ и параметрами когнитив-

ного уровня ВКБ показал, что тяжесть клинических проявлений, боль, выраженность усталости, значительные изменения внешнего вида и т. д. взаимосвязаны с более тягостным восприятием дальнейших проявлений заболевания, а также с его влиянием на другие сферы жизни (трудовую, социальную и т. д.) и в целом с отношением к болезни как несущей большую угрозу. Можно предположить, что пессимистичная оценка последствий болезни непосредственно отражается на оценке параметров КЖ, поскольку представление о дальнейшем тяжелом течении заболевания может сформировать суждение о собственной жизни как полностью подчиненной заболеванию и негативно влиять на самостоятельное выполнение различных видов деятельности, а также усугублять симптомы заболевания, выраженность усталости и др.

Важно отметить, что чем лучше пациент понимает свое заболевание, чем больше знает об особенностях его проявлений, тем легче ему составлять распорядок дня, оценивать, сколько дел он сможет сделать за определенный промежуток времени, в чем именно его может ограничить заболевание и т. д. Уверенность в эффективности назначенного лечения сопряжена с меньшим количеством негативных переживаний и их влиянием на жизнь. Помимо этого, сильная обеспокоенность болезнью и выраженность эмоциональных реакций, связанных с заболеванием, могут стать причиной снижения адаптации при взаимодействии с другими людьми, в трудовой сфере, при выполнении обычных повседневных дел.

Результаты анализа корреляции между параметрами мотивационного уровня ВКБ и показателями КЖ. Установлена отрицательная связь умеренной силы между копинг-стратегией конфронтации и показателем КЖ «Социальное функционирование» ($r=-0,317$, $p=0,023$). Это может быть объяснено тем, что при высоком уровне благополучия в сфере социальных взаимодействий человеку не требуется прибегать к излишней активности, направленной на изменение сложившейся ситуации, и к действиям, снижающим эмоциональное напряжение.

Обсуждение. Пациенты, воспринимающие заболевание как выраженную угрозу, дают более низкую оценку общему состоянию своего здоровья и эффективности лечения, чем больные, которые относятся к заболеванию как к умеренной угрозе. Также эти пациенты отмечают собственное психическое неблагополучие и негативное влияние эмоционального состояния, связанного с заболеванием, на выполнение повседневных дел, трудовых обязанностей и социальную активность. Таким образом, данная группа пациентов оценивает КЖ по всем жизненным сферам более низко.

На ухудшение КЖ пациентов с СКВ влияют выраженность негативных переживаний, являющихся реакцией на заболевание, оценка его возможных последствий как критичных для жизни и благополучия, высокий уровень обес-

покоенности болезнью, трудности в понимании своего заболевания, низкая оценка эффективности лечения.

Заключение. Полученные результаты можно использовать при разработке программ психологического сопровождения пациентов ревматологического профиля, в частности больных СКВ. Комплексное лечение пациентов с СКВ и оценка его результатов должны опираться не только на клинические показатели течения болезни, но и на субъективные клинико-психологические параметры, центральными из которых являются восприятие болезни, КЖ, связанное со здоровьем, и совладающее поведение, т. е. умение преодолевать трудности, невзгоды повседневной жизни, эффективно адаптироваться к ним, регулировать свое эмоциональное состояние.

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

1. Баранов АА. Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с системной красной волчанкой. Москва; 2015.
[Baranov AA. *Federal'nye klinicheskie rekomendatsii po okazaniyu meditsinskoi pomoshchi detyam s sistemoi krasnoi volchankoi* [Federal clinical guidelines for providing medical care to children with systemic lupus erythematosus]. Moscow; 2015].
2. Насонов ЕЛ, редактор. Системная красная волчанка. В кн.: Российские клинические рекомендации. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2017. С. 113-41.
[Nasonov EL, editor. *Systemic lupus erythematosus*. In: *Rossiiskie klinicheskie rekomendatsii* [Russian clinical guidelines]. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. P. 113-41].
3. Yen EY, Singh RR. Lupus – An Unrecognized Leading Cause of Death in Young Women: Population-based Study Using Nationwide Death Certificates, 2000–2015. *Arthritis Rheumatol*. 2018 Aug; 70(8):1251-55. doi: 10.1002/art.40512. Epub 2018 Jun 27.
4. Асеева ЕА, Соловьев СК, Клюквина НГ и др. Необратимые органные повреждения в когорте пациентов с системной красной волчанкой (РЕНЕССАНС). Научно-практическая ревматология. 2016;54(4):404-11.
[Aseeva EA, Solov'ev SK, Klyukvina NG, et al. Irreversible organ damages in a cohort of patients with systemic lupus erythematosus (RENAISSANCE). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(4):404-11. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2016-404-411
5. Попкова ТВ, Лисицына ТА. Рекомендации по ведению больных СКВ в клинической практике (по материалам рекомендаций Европейской антиревматической лиги – EULAR). Современная ревматология. 2011;5 (1):4-12.
[Popkova TV, Lisitsyna TA. *Rekomendatsii po vedeniyu bol'nykh skv v klinicheskoy praktike* po materialam rekomendatsiy Evropeyskoy antirevmaticheskoy ligi – EULAR). *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2011;5 (1):4-12. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2011-645
6. Соловьев СК, Асеева ЕА, Попкова ТВ и др. Системная красная волчанка: новые горизонты диагностики и терапии. Научно-практическая ревматология. 2020;58(1):5-14.
[Solov'ev SK, Aseeva EA, Popkova TV, et al. *Systemic lupus erythematosus: new horizons for diagnosis and therapy*. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2020;58(1):5-14. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2020-5-14
7. Maneeton B, Maneeton N, Louthrenoo W. Prevalence and predictors of depression in patients with systemic lupus erythematosus: a cross-sectional study. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2013;9:799-804. doi: 10.2147/NDT.S44248. Epub 2013 Jun 5.
8. Асеева ЕА, Амирджанова ВН, Лисицына ТА и др. Качество жизни у больных системной красной волчанкой. Научно-практическая ревматология. 2013;51(3):324-31.
[Aseeva EA, Amirdzhanova VN, Lisitsyna TA, et al. *Quality of life in patients with systemic lupus erythematosus*. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2013;51(3):324-31. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2013-1508
9. Насонов ЕЛ, Насонова ВА. Ревматология: национальное руководство. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2008.
[Nasonov EL, Nasonova VA. *Revmatologiya: natsional'noe rukovodstvo* [Rheumatology: national guidelines]. Moscow: GEOTAR-Media; 2008.]
10. Тарасова ИА, Иванова ММ. Исходы и прогноз при системной красной волчанке. Научно-практическая ревматология. 2003;41(2):53-8.
[Tarasova IA, Ivanova MM. *Outcomes and prognosis in systemic lupus erythematosus*. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2003;41(2):53-8. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2003-770
11. Абрисимов ИН, Ялтонский ВМ. Выбор копинг-стратегии как фактор психологической адаптации пациента к хроническому соматическому заболеванию. Вестник омского университета. 2018;(4):12-8.
[Abrosimov IN, Yaltonskii VM. *Choice of coping strategy as a factor of psychological adaptation of the patient to a chronic somatic disease*. *Vestnik omskogo universiteta*. 2018; (4):12-8. (In Russ.)].
12. Николаева ВВ. Психосоматика: телесность и культура. Учебное пособие для вузов. Москва: Академический проект; 2009.
[Nikolaeva VV. *Psichosomatika: telesnost' i kul'tura*. *Uchebnoe posobie dlya vuzov* [Psychosomatics: physicality and culture. Study guide for universities]. Moscow: Akademicheskii projekt; 2009].
13. Панкратов ВВ, Ягудаева ИП, Давыдов АИ. Качество жизни, связанное со здоровьем: терминология, методология, особенности оценки в акушерско-гинекологической практике. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2012;11(2):22-3.
[Pankratov VV, Yagudaeva IP, Davydov AI. *Health-related quality of life: terminology, methodology, evaluation features in obstetric and gynecological practice*. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii*. 2012;11(2):22-3. (In Russ.)].
14. Стекольников ЛВ, Герасимова ЛИ. Современное исследование качества жизни, связанного со здоровьем, на популяционном уровне (обзор литературы). Здравоохранение Чувашии. 2014;(4-1): 92-101.
[Stekol'shchikov LV, Gerasimova LI. *Current research on health-related quality of life at the population level (literature review)*. *Zdravookhranenie Chuvashii*. 2014;(4-1): 92-101. (In Russ.)].
15. Шелкова ОЮ, Усманова ЕБ, Горбунов ИА, Сушенцов ЕА. Психологическая адаптация к болезни и качество жизни пациентов с опухолевым поражением кос-

тей. Ученые записки СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова. 2018;25(3):62-72. [Shchelkova OYu, Usmanova EB, Gorbunov IA, Sushentsov EA. Psychological adjustment and quality of life in patients with bone tumor. The Scientific Notes of Pavlov University. 2018;25(3):62-72. (In Russ.)]. doi: 10.24884/1607-4181-2018-25-3-62-72

16. Goerling U, Stickel A. Quality of Life in Oncology. *Recent Results Cancer Res.* 2018; 210:163-80. doi: 10.1007/978-3-319-64310-6-10.

17. Вассерман ЛИ, Трифонова ЕА, Федорова ВЛ. Внутренняя картина болезни в структуре качества жизни у больных с со-

матической патологией. Сибирский психологический журнал. 2008;(27):67-71. [Vasserman LI, Trifonova EA, Fedorova VL. Internal picture of the disease in the structure of quality of life in patients with somatic pathology. *Sibirskii psikhologicheskii zhurnal.* 2008;(27):67-71. (In Russ.)].

18. Ялтонский ВМ, Ялтонская АВ, Сирота НА, Московченко ДВ. Психометрические характеристики русскоязычной версии краткого опросника восприятия болезни. Психологические исследования. 2017;(10):1. [Yaltonskii VM, Yaltonskaya AV, Sirota NA, Moskovchenko DV. Psychometric character-

istics of the russian version of the short questionnaire on the perception of illness. *Psikhologicheskie issledovaniya.* 2017;(10):1. (In Russ.)].

19. Шевченко ЮЛ, редактор. Руководство по исследованию качества жизни в медицине. 2-е издание. Москва: ОЛМА Медиа Групп; 2007. [Shevchenko YuL, redaktor. *Rukovodstvo po issledovaniyu kachestva zhizni v meditsine. 2-e izdanie* [Guide to quality of life research in medicine. 2nd edition]. Moscow: OLMA Media Grupp; 2007].

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
7.06.2020/22.07.2020/29.07.2020

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.

Ялтонский В.М. <https://orcid.org/0000-0003-3337-0123>
Абросимов И.Н. <https://orcid.org/0000-0003-1981-4170>
Андрушкевич Т.Д. <https://orcid.org/0000-0002-7450-9083>
Шашурина Е.М. <https://orcid.org/0000-0001-6999-8612>
Соловьев С.К. <https://orcid.org/0000-0002-5206-1732>
Асеева Е.А. <https://orcid.org/0000-0002-1663-7810>

Оценка эффективности и безопасности комбинированной терапии симптоматическим препаратом замедленного действия и гиалуроновой кислотой в сравнении с монотерапией гиалуроновой кислотой у пациентов с остеоартритом коленного сустава

Бердюгин К.А.¹, Кадынцев И.В.², Бердюгина О.В.³, Таскина Е.А.⁴, Кашеварова Н.Г.⁴

¹ГБУЗ Свердловской области «Центр специализированных видов медицинской помощи «Уральский институт травматологии и ортопедии им. В.Д. Чаклина», Екатеринбург; ²ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е.А. Вагнера» Минздрава России, Пермь; ³ФГБУН «Институт иммунологии и физиологии» Уральского отделения Российской академии наук, Екатеринбург;

⁴ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва

¹Россия, 620014, Екатеринбург, пер. Банковский, 7; ²Россия, 614990, Пермь, ул. Петропавловская, 26;

³Россия, 620049, Екатеринбург ул. Первомайская, 106; ⁴Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А

Остеоартрит (ОА) — самое распространенное заболевание суставов. Актуальным является поиск новых методов и схем терапии ОА. Цель исследования — сравнительная оценка эффективности и безопасности комплексной терапии симптоматическим препаратом замедленного действия (Алфлутоп) в сочетании с внутрисуставным введением гиалуроновой кислоты (ГнК) и монотерапии ГнК у пациентов с ОА коленных суставов в рутинной клинической практике.

Пациенты и методы. Проведено пострегистрационное открытое проспективное сравнительное рандомизированное исследование результатов лечения 76 пациентов (31 мужчина и 45 женщин, средний возраст $49,3 \pm 8,5$ года, индекс массы тела $28,4 \pm 0,8$ кг/м²) из двух клинических центров — Екатеринбурга и Перми. Пациенты были рандомизированы в две равные группы, однородные по гендерному признаку, частоте сопутствующих заболеваний и витальным показателям (артериальное давление, частота сердечных сокращений и частота дыхания).

Пациенты 1-й группы получали Алфлутоп по 1 мл внутримышечно ежедневно (всего 20 инъекций) + внутрисуставно (в/с) ГнК (1% раствор, 2 мл) № 3 (1 инъекция в неделю); пациенты 2-й группы — в/с ГнК (1% раствор, 2 мл) №3 (1 инъекция в неделю). В качестве дополнительной терапии разрешался прием мелоксикама 7,5–15 мг/сут, а при наличии противопоказаний для использования нестероидных противовоспалительных препаратов — парацетамола 1–3 г/сут.

Результаты и обсуждение. На фоне лечения в обеих группах отмечено улучшение по сравнению с исходным уровнем. Вместе с тем при оценке межгрупповых значений выявлены отчетливые различия — более выраженное уменьшение всех показателей WOMAC у пациентов 1-й группы: оценка боли — 2 [1; 3] против 4 [2; 5] во 2-й группе ($p < 0,001$); скованности — 1 [0; 2] против 2 [1; 4] ($p < 0,001$); функциональной недостаточности — 8 [3; 12] против 15,5 [12; 20] ($p < 0,001$); суммарный WOMAC — 12 [7; 13] против 21,5 [15; 28] ($p < 0,001$). При оценке интенсивности боли по визуальной аналоговой шкале более выраженный положительный эффект наблюдался также у пациентов 1-й группы, использовавших комбинированную терапию ($p < 0,001$).

Показано, что комбинация Алфлутоп + ГнК является более предпочтительной, чем монотерапия ГнК, что подтверждается достижением результата по всем показателям WOMAC. Через 6 мес, к завершающему визиту, зафиксирована выраженная положительная динамика всех анализируемых показателей в обеих группах. При этом наиболее значимые изменения зарегистрированы в группе Алфлутоп + ГнК по сравнению с группой ГнК ($p < 0,001$). Возможно, механизм реализации выявленного синергического эффекта этих препаратов лежит в их различном действии на патогенез заболевания. Однако требуется дальнейшее изучение этого вопроса в многоцентровых рандомизированных контролируемых исследованиях.

Подтверждена хорошая безопасность препаратов: за время исследования не выявлено ни одного нежелательного явления.

Заключение. У больных, получавших комбинированную терапию Алфлутоп + ГнК, отмечены лучшие результаты лечения по всем оцененным параметрам.

Ключевые слова: остеоартрит; Алфлутоп; гиалуроновая кислота.

Контакты: Елена Александровна Таскина; braell@mail.ru

Для ссылки: Бердюгин КА, Кадынцев ИВ, Бердюгина ОВ и др. Оценка эффективности и безопасности комбинированной терапии симптоматическим препаратом замедленного действия и гиалуроновой кислотой в сравнении с монотерапией гиалуроновой кислотой у пациентов с остеоартритом коленных суставов. Современная ревматология. 2020;14(3):63–70. DOI: 10.14412/1996-7012-2020-3-63-70

Evaluation of the efficiency and safety of combined therapy with a symptomatic sustained-release drug and hyaluronic acid versus monotherapy with hyaluronic acid in patients with knee osteoarthritis

Berdyugin K.A.¹, Kadyntsev I.V.², Berdyugina O.V.³, Taskina E.A.⁴, Kashevarova N.G.⁴

¹Sverdlovsk Regional Center for Specialized Medical Care Types, V.D. Chaklin Ural Institute of Traumatology and Orthopedics, Yekaterinburg; ²Acad. E.A. Vagner Perm State Medical University, Ministry of Health of Russia, Perm;

³Institute of Immunology and Physiology, Ural Branch, Russian Academy of Science, Yekaterinburg;

⁴V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow

¹7, Bankovsky Lane, Yekaterinburg 620014, Russia; ²26, Petropavlovskaya St., Perm 614990, Russia;

³106, Pervomayskaya St., Yekaterinburg 620049, Russia; ⁴34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia

Osteoarthritis (OA) is the most common joint disease. Searching for new treatment methods and regimens for OA is relevant.

Objective: to evaluate the efficiency and safety of therapy with a symptomatic sustained-release drug (Alflutop) in combination with intra-articular hyaluronic acid (HA) injection versus monotherapy with HA in patients with knee OA in routine clinical practice.

Patients and methods. A post-registration open-labeled prospective comparative randomized study was conducted to assess the results of treatment in 76 patients (31 men and 45 women; mean age, 49.3±8.5 years; body mass index, 28.4±0.8 kg/m²) in two clinical centers in Yekaterinburg and Perm. The patients were randomized into two equal groups, were homogeneous in terms of gender, the frequency of comorbidities, and vital signs (blood pressure, heart rate, and respiratory rate).

Group 1 patients received Alflutop as 1-ml daily intramuscular injections (a total of 20 injections) + 2 ml of 1% intraarticular (IA) HA solution injections three times at 1-week intervals; Group 2 patients were given 2 ml of 1% intraarticular HA solution injections three times at 1-week intervals. As an additional therapy, the use of meloxicam 7.5–15 mg/day was permitted, and, if non-steroidal anti-inflammatory drugs were contraindicated, paracetamol 1–3 g/day might be used.

Results and discussion. During treatment, both groups of patients showed improvement (compared to the baseline levels). At the same time, evaluating the intergroup values revealed clear differences: a more pronounced decrease in all WOMAC indicators in Group 1 patients: pain scores, 2 [1; 3] vs. 4 [2; 5] in Group 2 ($p<0.001$); stiffness, 1 [0; 2] vs. 2 [1; 4] ($p<0.001$); functional insufficiency, 8 [3; 12] vs. 15.5 [12; 20] ($p<0.001$); and total WOMAC scores, 12 [7; 13] vs. 21.5 [15; 28] ($p<0.001$). Pain-intensity assessment using the visual analogue scale also showed the more pronounced positive effect of the combination therapy in Group 1 ($p<0.001$).

Alflutop used in combination with HA was shown to be more preferable than HA monotherapy, which was confirmed by the results achieved for all WOMAC indicators. At 6 months, by the last visit, there were pronounced positive changes in all the analyzed parameters in both groups. At the same time, the most significant changes were recorded in the Alflutop + HA group than in the HA group ($p<0.001$). Perhaps, the mechanism in exhibiting the found synergistic effect of these drugs lies in their different effect on the pathogenesis of the disease. However, further study of this issue is required in multicenter randomized controlled trials.

The good safety of the drugs was confirmed: not a single adverse event was revealed.

Conclusion. The patients receiving the combination therapy with Alflutop + HA had the best treatment results in all the parameters assessed.

Keywords: osteoarthritis; Alflutop; hyaluronic acid.

Contact: Elena Aleksandrovna Taskina; braell@mail.ru

For reference: Berdyugin KA, Kadyntsev IV, Berdyugina OV, et al. Evaluation of the efficiency and safety of combined therapy with a symptomatic sustained-release drug and hyaluronic acid versus monotherapy with hyaluronic acid in patients with knee osteoarthritis. *Sovremennaya Revmatologiya*=Modern Rheumatology Journal. 2020;14(3):63–70. DOI: 10.14412/1996-7012-2020-3-63-70

Остеоартрит (ОА) — одна из наиболее важных медико-социальных мировых проблем в связи с высокой распространенностью и существенными затратами на преодоление его последствий. ОА приводит к тяжелым страданиям, значительному ухудшению качества жизни, временной и стойкой утрате трудоспособности, уверенно занимая одну из лидирующих позиций в структуре причин инвалидизации населения. По статистическим данным, в России костно-мышечные заболевания (среди которых значительная доля принадлежит ОА) находятся на 3-м месте в структуре инвалидности после сердечно-сосудистой и онкологической патологии [1] и являются одними из основных причин временной нетрудоспособности. При этом отмечается постоянный рост случаев ОА: в 2015 г. их было 2 688 802, а в 2018 г. — 2 887 346. По последним данным, наличие ОА в 1,6 раза увеличивает риск общей смертности [2]. В августе 2018 г. Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (Food and Drug Administration, FDA) [3] причислило ОА к серьезным заболеваниям, требующим как можно более ранней диагностики и адекватной терапии [4].

Однако многообразие факторов риска, патогенетических механизмов развития ОА свидетельствует о его гетерогенности, что создает объективные трудности при лечении. В настоящее время проводятся исследования, в том числе в ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии

им. В.А. Насоновой», различных фенотипов ОА, которые послужат основой для персонифицированной терапии [5].

Современное лечение ОА основано на комплексном воздействии фармакологических и нефармакологических методов и направлено на уменьшение интенсивности/купирование болевого синдрома, улучшение функционального состояния суставов, качества жизни, а также предотвращение/замедление прогрессирования заболевания.

Медикаментозная терапия ОА, согласно последним рекомендациям Европейского общества по клиническим и экономическим аспектам остеопороза и остеоартрита (European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis, ESCEO) [6], Федеральным клиническим рекомендациям [7], включает в первую очередь применение симптоматических препаратов замедленного действия (Symptomatic Slow Activity Drugs for Osteoarthritis, SYSADOA), которые являются базисными при ОА. Данная группа лекарственных средств довольно обширна, к ним относятся: хондроитина сульфат (ХС), глюкозамин сульфат/гидрохлорид, их комбинации и др. Эти препараты не только оказывают анальгетическое и противовоспалительное действие, но и способны замедлять прогрессирование заболевания. Для повышения биодоступности и достижения более быстрого обезболивающего эффекта SYSADOA могут использоваться парентерально, в виде внутримышечных (в/м) инъекций. В эту группу препаратов

входит Алфлутоп, хорошие обезболивающие, противовоспалительные и структурно-модифицирующие свойства которого подтверждены в серии рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований [8–10]. Данные эффекты связаны со следующими механизмами его действия, изученными в том числе и в экспериментальных международных исследованиях [11, 12]:

- замедление деградациии хрящевой ткани за счет пролиферации хондробластов; уменьшение апоптоза хондроцитов; увеличение синтеза агреканана; снижение активности гиалуронидазы, матриксных металлопротеиназ (ММП) 13 и 3; ингибирование внеклеточного высвобождения сосудистого эндотелиального фактора роста (vascular endothelial growth factor, VEGF) и др.;

- подавление воспаления благодаря регуляции экспрессии генов многих провоспалительных цитокинов. Так, *in vitro* препарат ингибирует внеклеточное высвобождение провоспалительного цитокина интерлейкина (ИЛ) 6 и хемокина ИЛ8; снижает экспрессию циклооксигеназы 2 и др.;

- антиоксидантное действие в результате увеличения активности каталазы и уменьшения генерации внутриклеточного супероксид аниона и пероксида водорода, что также приводит к снижению апоптоза хондроцитов.

Кроме SYSADOA, к основным медикаментозным методам лечения ОА коленного сустава относятся и внутрисуставные (в/с) инъекции гиалуроновой кислоты (ГнК), которые широко и успешно используются в реальной клинической практике. В многочисленных рандомизированных клинических исследованиях (РКИ) и метаанализах доказано существенное превосходство препаратов ГнК над плацебо при ОА коленных суставов [13]. Часть экспертов считает, что в/с введение ГнК имеет более благоприятный профиль безопасности, чем прием нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), и может быть альтернативой последним при лечении ОА, особенно у пожилых пациентов и лиц с высокой коморбидностью. Препараты ГнК способствуют не только снижению интенсивности болевого синдрома при ОА, но и улучшению функции сустава и, как следствие, повышению качества жизни пациентов.

Эксперты ESCO [6] и Ассоциации ревматологов России рекомендуют в/с введение препаратов ГнК только в «сухой» сустав при наличии противопоказаний к использованию НПВП или отсутствии ответа на проводившуюся ранее терапию, включавшую немедикаментозные методы, длительный прием SYSADOA, НПВП, в том числе локально.

При ОА в/с введение экзогенной ГнК компенсирует недостаток синтеза эндогенной ГнК, восстанавливая упругие и вязкие свойства синовиальной жидкости и механическую функцию («смазка» сустава). Кроме того, данная группа препаратов оказывает «хондропротективное» (снижение апоптоза хондроцитов, увеличение их пролиферации, подавление экспрессии ММП13, повышение синтеза протеогликанов/гликозаминогликанов), анальгетическое и противовоспалительное (уменьшение активности ИЛ1 β , ИЛ6 и др.) действие [14].

В реальной клинической практике для достижения более быстрого эффекта часто назначают одновременно SYSADOA и в/с введение ГнК. Возможно, что комбинированное использование гиалуроната натрия и ХС обладает синергическим эффектом, направленным на восстановление хрящевой ткани. Так, в экспериментах на животных

Н.В. Tosun и соавт. [15] продемонстрировали, что именно в группе в/с введения ГнК + ХС наблюдалось значимое образование суставного хряща и его минерализация по сравнению с группами ГнК, ХС и контроля ($p=0,041$, $p=0,01$ и $p=0,029$ и $p=0,041$, $p=0,01$ и $p=0,01$ соответственно).

Цель настоящего исследования — оценка эффективности и безопасности комбинированной терапии препаратами Алфлутоп и ГнК в сравнении с монотерапией ГнК.

Пациенты и методы. Проведено пострегистрационное открытое проспективное рандомизированное исследование, которое выполнено в соответствии с утвержденным протоколом, рекомендациями Международной конференции по гармонизации (International Conference on Harmonisation, ICH), применимыми нормативами, касающимися проведения исследований с участием человека и этическими принципами Хельсинкской декларации, а также требованиями законов Российской Федерации.

В двух клинических центрах (Екатеринбурга и Перми) отобрано 76 пациентов: 31 мужчина и 45 женщин, средний возраст — $49,3 \pm 8,5$ года, с избыточной массой тела (индекс массы тела — ИМТ $28,4 \pm 0,8$ кг/м²), удовлетворяющих всем критериям включения/невключения. Пациенты были рандомизированы в две равные группы, однородные по гендерному признаку, частоте сопутствующих заболеваний и витальным показателям (артериальное давление, частота сердечных сокращений и частота дыхания). Дополнительно была проведена стратификация пациентов в зависимости от наличия/отсутствия следующих сопутствующих заболеваний: артериальная гипертензия, сахарный диабет (СД) 2-го типа и дислипидемия.

Пациенты 1-й группы ($n=38$) получали Алфлутоп по 1 мл в/м ежедневно (всего 20 инъекций) + в/с ГнК (1% раствор, 2 мл) № 3 (1 инъекция в неделю); пациенты 2-й группы ($n=38$) — в/с ГнК (1% раствор, 2 мл) №3 (1 инъекция в неделю). В качестве дополнительной терапии разрешался прием мелоксикама 7,5–15 мг/сут, а при наличии противопоказаний для использования НПВП — парацетамола 1–3 г/сут.

Критерии включения в исследование: мужчины и женщины 40–70 лет с тибioфemorальным ОА коленных суставов (American College of Rheumatology, ACR, 1986) [16]; боль при ходьбе ≥ 40 мм по визуальной аналоговой шкале (ВАШ); II рентгенологическая стадия по Kellgren–Lawrence [17] (по данным рентгенологического исследования за последние 6 мес); отсутствие приема препаратов из группы SYSADOA в течение последних 3 мес; подписанное информированное согласие.

Критерии неключения: наличие в анамнезе гиперчувствительности к любому из применяемых препаратов или их компонентам; боль по ВАШ >90 мм или <40 мм; ОА феморопателлярного сустава; наличие синовита; проводимая ранее терапия ОА глюкокортикоидами, включая в/с введение (в течение 6 мес до настоящего наблюдения), а также текущая терапия препаратами из группы SYSADOA или ГнК; наличие показаний к любым хирургическим вмешательствам на целевом коленном суставе, а также хирургическое лечение целевого сустава в анамнезе (кроме дебрідмента за 3 мес или более до включения в настоящее исследование); системные воспалительные заболевания и вторичный ОА или заболевания/состояния, которые приводят к повреждению суставов (ревматоидный артрит, острый синовит, метаболические нарушения).

ческие заболевания костей, псориаз, подагра, пирофосфатная артропатия, внутрисуставные переломы и др.); заболевания сердца, сосудов и свертывающей системы крови: нестабильная стенокардия; наличие инфаркта миокарда давностью менее 12 мес; хроническая сердечная недостаточность III–IV степени по NYHA (New York Heart Association); неконтролируемое течение артериальной гипертензии; заболевания периферических артерий (облитерирующий тромбангиит) и любые другие заболевания, сопровождающиеся острым воспалением, тромбозом артерий и вен верхних и нижних конечностей; заболевания, проявляющиеся повышенной кровоточивостью (геморрагический диатез, гемофилия, тромбоцитопения, тромбоцитоз, тромбоцитопеническая пурпура, гемолитический уремический синдром, болезнь Виллебранда, наследственные заболевания сосудистой стенки, такие как синдром Марфана, болезнь Ослера–Вебера–Рандю), недостаточностью факторов свертывания, или любые другие состояния с высоким риском развития кровотечения, по мнению лечащего врача (на основании данных анамнеза); заболевания желудочно-кишечного тракта (пептическая язва в стадии обострения или желудочно-кишечное кровотечение), а также любые воспалительные заболевания кишечника в стадии обострения; хронические заболевания почек со снижением скорости клубочковой фильтрации – СКФ (по формуле Кокрофта–Голта) <30 мл/мин, пациенты, находящиеся на диализе; декомпенсированный СД (по данным истории болезни); ожирение III степени (ИМТ >40 кг/м²); заболевания легких с наличием дыхательной недостаточности III степени; клинически значимые внесуставные источники болевого синдрома (дегенеративно-дистрофические заболевания позвоночника, патология тазобедренного сустава); тяжелые заболевания ЦНС, в том числе судороги в анамнезе или состояния, которые могут привести к их развитию; инсульт или транзиторная ишемическая атака в течение 12 мес до скрининга; черепно-мозговая травма или случаи потери сознания в течение 12 мес до скрининга; опухоль головного мозга; ВИЧ, туберкулез, активное вирусное (гепатит А, В, С, D, E) или цирротическое заболевание печени в анамнезе; участие в любых исследованиях или прием исследуемых препаратов в течение 3 мес до скрининга или минимум двух периодов полувыведения используемого препарата.

Длительность участия пациента в исследовании составила 6 мес, число визитов – 3: В1 – визит рандомизации (начало терапии); В2 – через 3 мес (±5 дней) после начала терапии; В3 – заключительный визит через 6 мес (±5 дней).

Эффективность терапии оценивали по динамике боли по ВАШ и индекса WOMAC (боль, скованность и функциональная недостаточность, ФН). Оценку по WOMAC проводили с использованием 5-балльной шкалы Ликерта. При этом значения боли по WOMAC могли находиться в диапазоне от 0 до 20 баллов, скованности – от 0 до 8 баллов и ФН – от 0 до 68 баллов.

Для оценки безопасности терапии учитывали все неблагоприятные явления (НЯ), возникшие за весь период исследования.

Статистический анализ проводили с помощью лицензионного программного обеспечения IBM SPSS v23 и Statistica 10. Все статистические тесты являлись двусторонними, с уровнем значимости 5%; непрерывные данные представлены числом наблюдений, средним значением (М)

со стандартным отклонением (СО), медианой (Ме) и диапазоном значений; дискретные величины – абсолютными и относительными частотами.

Для проверки гипотезы об исходной однородности групп исследования было проведено тестирование нулевых гипотез с помощью t-критерия Стьюдента (для количественных показателей между независимыми выборками с нормальным распределением), критерия Манна–Уитни (для ординальных значений или интервальных показателей с распределением, отличающимся от нормального) или χ^2 (для качественных признаков). Если предпосылки применения критерия χ^2 не выполнялись, использовали точный двусторонний критерий Фишера. Нормальность распределения определяли по методикам Колмогорова–Смирнова и Шапиро–Уилка. Границу уровня значимости α (уровень ошибки 1-го рода) принимали равной 0,05.

Для оценки эффективности терапии проведено тестирование нулевых гипотез (H_0) с помощью критерия Манна–Уитни. В группах пациентов сравнивали значения WOMAC и ВАШ на момент В1 и В3. H_0 свидетельствовала об отсутствии значимых различий (различия считали значимыми при $p \geq 0,05$). В случае отвержения H_0 признавалась альтернативная гипотеза – H_1 , демонстрирующая наличие статистически значимых межгрупповых различий.

Первичный критерий эффективности (WOMAC исходный уровень, завершение исследования):

H_0 : WOMAC 1-я группа, исходный уровень и завершение исследования (боль, скованность, ФН, суммарный) = WOMAC 2-я группа, исходный уровень и завершение исследования (боль, скованность, ФН, суммарный);

H_1 : WOMAC 1-я группа, исходный уровень и завершение исследования (боль, скованность, ФН, суммарный) $\neq$ WOMAC 2-я группа, исходный уровень и завершение исследования (боль, скованность, ФН, суммарный).

Вторичный критерий эффективности (боль по ВАШ исходный уровень, завершение исследования):

H_0 : боль по ВАШ 1-я группа, исходный уровень и завершение исследования = боль по ВАШ 2-я группа, исходный уровень и завершение исследования;

H_1 : боль по ВАШ 1-я группа, исходный уровень и завершение исследования $\neq$ боль по ВАШ 2-я группа, исходный уровень и завершение исследования.

Статистический анализ проводили в популяции всех пациентов, подлежащих лечению (intention-to-treat – ИТТ-популяция), и в популяции пациентов, завершивших лечение в соответствии с протоколом (per protocol – РР-популяция). В ИТТ-популяцию включено 76 пациентов, в РР – также 76. Выбывших из исследования пациентов не было. Результаты для ИТТ- и РР-популяций не различались, поэтому в дальнейшем приводятся данные анализа ИТТ-популяции.

Результаты. Пациенты обеих групп были сопоставимы по возрасту, ИМТ, интенсивности болевого синдрома по ВАШ, скованности, ФН и суммарному индексу WOMAC (табл. 1 и 2). Обращали на себя внимание более низкие значения боли по WOMAC в группе комбинированного лечения по сравнению с группой только ГНК: соответственно 8 [7; 10] и 9 [8; 11] ($p < 0,02$). Однако выявленное минимальное отличие (1/20 балла) не имеет существенного клинического значения, что подтверждается идентичными показателями боли по ВАШ в коленных суставах и суммарного WOMAC. Скорее всего, разница связана с немногочисленностью участников в группах.

На фоне лечения в обеих группах отмечено улучшение по сравнению с исходным уровнем. Так, на протяжении

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ / ORIGINAL INVESTIGATIONS

Таблица 1. Характеристика пациентов, включенных в исследование
Table 1. Characteristics of patients included in the study

Показатель	1-я группа (n=38)	2-я группа (n=38)	p
Возраст, годы, M±CO	47,0±6,04	51,2±8,5	0,05
ИМТ, кг/м², M±CO	29,5±8,05	27,3±6,0	0,19
Потребность в приеме НПВП, n (%)	28 (73,7)	25 (65,8)	0,61

Таблица 2. Динамика WOMAC, баллы
Table 2. Changes in the WOMAC scores

WOMAC	1-я группа (n=38)	2-я группа (n=38)	p
Боль:			
B1	8 [7; 10]	9 [8; 11]	0,02
B2	6 [4; 8]*	6 [5; 8]*	0,71
B3	2 [1; 3]*	4 [2; 5]*	<0,001
Скованность:			
B1	4 [3; 5]	4 [4; 6]	0,37
B2	3 [2; 4]*	4 [3; 4]	0,003
B3	1 [0; 2]*	2 [1; 4]*	<0,001
ФН:			
B1	17 [16; 26]	22,5 [16; 32]	0,2
B2	16 [6; 20]*	19,5 [16; 23]*	0,003
B3	8 [3; 12]*	15,5 [12; 20]*	<0,001
Суммарный:			
B1	30 [27; 41]	36 [26; 49]	0,18
B2	25,5 [14; 29]*	30 [24; 32]*	<0,001
B3	12 [7; 13]*	21,5 [15; 28]*	<0,001

Примечание. Здесь и в табл. 3: данные представлены как Ме [25-й; 75-й перцентили]; * — p<0,001 по сравнению с B1.

Note. Here and in Table 3: the data are presented as Me [25th; 75th percentile]; * — p<0,001 compared to B1.

Таблица 3. Динамика боли по ВАШ (межгрупповые различия), мм
Table 3. Dynamics of pain according to VAS (intergroup differences), mm

Боль по ВАШ	1-я группа (n=38)	2-я группа (n=38)	p
B1	50 [50; 70]	52,5 [50; 70]	0,84
B2	40 [30; 50]*	50 [40; 50]*	0,03
B3	15 [1; 30]*	30 [20; 40]*	<0,001

всего исследования наблюдалось значимое снижение суммарного индекса WOMAC и всех его составляющих, что доказывает не только хорошее симптоматическое действие, но и длительное последствие как комбинированного лечения (Алфлутоп + ГнК), так и монотерапии ГнК. Вместе с тем выявлены явные межгрупповые различия: более выраженное уменьшение всех показателей WOMAC зафиксировано именно у пациентов 1-й группы (см. табл. 2): оценка боли — 2 [1; 3] против 4 [2; 5] во 2-й группе (p<0,001); скованности — 1 [0; 2] против 2 [1; 4] (p<0,001); ФН — 8 [3; 12] против 15,5 [12; 20] (p<0,001); суммарный WOMAC — 12 [7; 13] против 21,5 [15; 28]; (p<0,001).

Как показывают полученные данные, комбинация Алфлутоп + ГнК является более предпочтительной, чем монотерапия ГнК, что подтверждается достижением результата по первичной конечной точке.

Согласно вторичной конечной точке, эффективность считалась доказанной при наличии значимых межгруппо-

вых различий боли по ВАШ на момент завершающего визита, т. е. предполагалось, что более значимое снижение интенсивности болевого синдрома должно отмечаться именно в группе Алфлутоп + ГнК по сравнению с группой ГнК.

При анализе интенсивности болевого синдрома по ВАШ наблюдалась такая же картина, как и при оценке индекса WOMAC (табл. 3). На момент начала терапии обе группы были однородны по изучаемому признаку: 50,0 [50; 70] против 52,5 [50; 70] (p=0,84), что говорит о репрезентативности исходных данных. Значимое улучшение анализируемых показателей в обеих группах зафиксировано уже к B2, т. е. через 3 мес, и продолжало нарастать к 6-му месяцу наблюдения: соответственно в 1-й группе — 40 [30; 50] и 15 [1; 30] (p<0,001; рис. 1), во 2-й — 50 [40; 50] и 30 [20; 40] (p<0,001; рис. 2). Однако более выраженный положительный эффект при оценке межгрупповых значений выявлен у пациентов 1-й группы на фоне комбинированной терапии (p<0,001; см. табл. 3).

Таким образом, к завершающему визиту (через 6 мес) наблюдалась выраженная положительная динамика всех анализируемых показателей в обеих группах. При этом наиболее значимые изменения зарегистрированы в группе Алфлутоп + ГнК по сравнению с группой ГнК (p<0,001). Эти данные позволяют сделать вывод, что комбинированная терапия является более эффективной, чем монотерапия ГнК (p<0,001).

Чрезвычайно важным результатом нашей работы стало подтверждение высокой безопасности препаратов: за время исследования не выявлено ни одного НЯ.

Обсуждение. Согласно полученным данным, обе схемы терапии оказались эффективными при лечении пациентов с ОА коленных суставов. Так, благоприятное действие препаратов проявилось в значимом уменьшении интенсивности болевого синдрома в коленных суставах (по ВАШ), улучшении по индексу WOMAC. Отмечено и хорошее последствие препаратов на протяжении более 5 мес. Не менее значимым результатом можно считать и обоснование высокой безопасности обеих схем лечения: все пациенты завершили исследование согласно протоколу, ни у одного из них не отмечено НЯ. При этом за 6 мес исследования пациенты суммарно получили 760 в/м инъекций Алфлутопа и 228 в/с введений ГнК.

Действительно, имеется надежная доказательная база эффективности и безопасности как Алфлутопа, так и ГнК при ОА, что подтверждается и результатами нашего иссле-

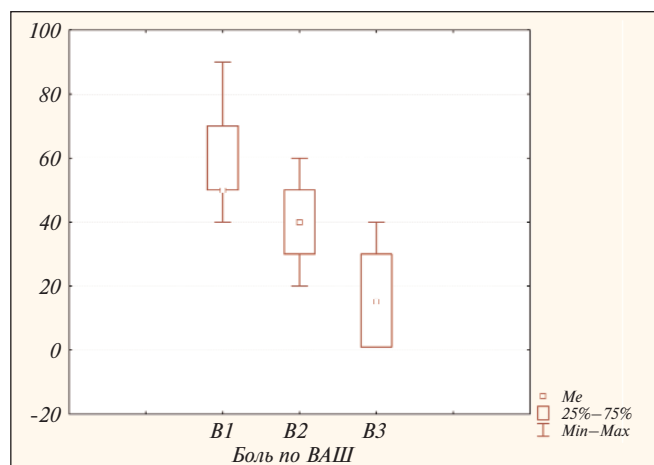


Рис. 1. Динамика болевого синдрома у пациентов 1-й группы (Алфлутоп + ГНК)

Fig. 1. Dynamics of pain syndrome in Group 1 patients (Alflutop + HA)

дования. Недавно опубликован систематический обзор R. Altman и соавт. [18], обобщающий результаты 7 РКИ и 10 когортных работ, посвященных эффективности и безопасности использования ГНК, в том числе при курсовом лечении. Так, в 11 работах изучалось действие 2 курсов ГНК, в 5 — более 2 курсов и в 1 — 1 или 2 курсов. Во всех исследованиях было отмечено значимое улучшение уже после первого курса ГНК, которое сохранялось или нарастало при повторных введениях. В среднем уменьшение интенсивности болевого синдрома составило около 55% по сравнению с исходным значением. Авторы отметили и хорошую безопасность ГНК — не зарегистрировано ни одного серьезного НЯ, незначительное их число было связано с артралгиями и отеком сустава. При повторных курсах не отмечалось нарастания частоты НЯ.

Интересны результаты сравнительной оценки действия ГНК и НПВП. В этом году опубликован большой систематический обзор с метаанализом данных 6 РКИ (n=831), в которых 414 пациентов получали гиалуронаты и 417 — НПВП [19]. Продemonстрировано превосходство ГНК над пероральными НПВП по влиянию на боль (standardised mean difference, SMD=0,15; p=0,04) и функцию сустава (SMD=0,23; p=0,01) наряду с более низким общим риском возникновения НЯ (19,8% против 29,0%; коэффициент риска = 0,74; p=0,01). Эти результаты особенно важны для пациентов с ОА, большинство из которых имеют коморбидные заболевания, ограничивающие назначение НПВП. Кроме того, прием НПВП является одной из основных причин развития НЯ при этом заболевании.

Серьезным итогом нашей работы явилось подтверждение того, что комбинированная терапия (в/м инъекции Алфлутоп + в/с ГНК) существенно превосходит монотерапию гиалуронатами. Так, на фоне сочетанного лечения было отмечено более значимое снижение интенсивности болевого синдрома и скованности в коленных суставах, а также улучшение их функции. Возможно, выявленный синергический эффект этих препаратов обусловлен их различным действием на патогенез заболевания. Однако требуется дальнейшее изучение этого вопроса в многоцентровых РКИ.

Актуальной задачей является разработка новых или оптимизация существующих методов лечения ОА. Одним из

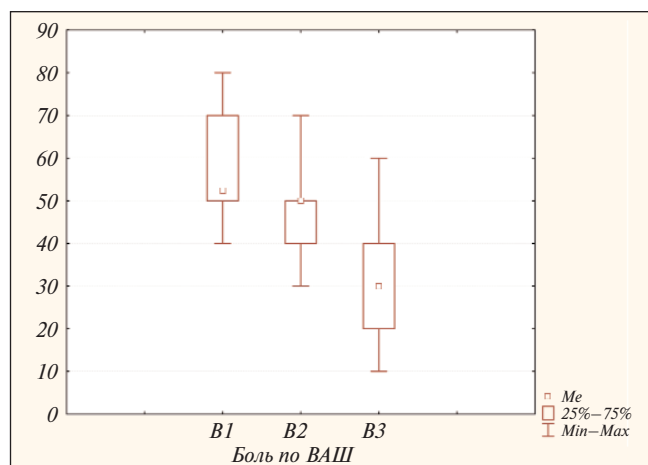


Рис. 2. Динамика болевого синдрома у пациентов 2-й группы (ГНК)

Fig. 2. Dynamics of pain syndrome in Group 2 patients (HA)

способов повышения приверженности пациентов терапии ОА может стать использование более удобных схем применения уже известных препаратов. Недавно под эгидой ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» проведено многоцентровое проспективное исследование эффективности и безопасности Алфлутопа в альтернирующем режиме (по 2 мл в/м через день № 10) по сравнению со стандартным его введением (по 1 мл в/м ежедневно № 20) у 130 пациентов с ОА коленных суставов (разрешение Минздрава России № 448 от 18 августа 2017 г.) [20, 21]. В сопоставимых по основным клинко-демографическим параметрам группах (по 65 больных) эффективность двух режимов введения препарата была оценена по динамике боли по ВАШ, показателям WOMAC (боль, скованность и ФН), тесту «Встань и иди», качеству жизни по опроснику EQ-5D, ответу на терапию по критерию Outcome Measures in Rheumatology — Osteoarthritis Research Society International (OMERACT-OARSI). Подтверждена сопоставимая эффективность обеих схем лечения: отмечалось быстрое (уже на 20–21-е сутки) и значимое уменьшение боли, скованности, улучшение функционального состояния суставов и качества жизни пациентов. В исследовании еще раз было продемонстрировано и хорошее последствие препарата — улучшение всех анализируемых показателей и после прекращения инъекций. Однако альтернирующий режим терапии представляется более удобным и способствующим улучшению комплаентности, что особенно важно для пациентов с коморбидными заболеваниями, принимающих много разных лекарственных средств.

Авторы подтвердили хорошую переносимость препарата: серьезных НЯ, связанных с применением Алфлутопа, не выявлено. Для оценки безопасности терапии у всех пациентов анализировали жизненно важные показатели, проводили физикальный осмотр и электрокардиографию, при этом за время наблюдения не отмечено клинически значимых изменений этих параметров. Кроме того, в начале и в конце терапии, а также через 1 мес после ее окончания выполняли лабораторное обследование, включавшее общий анализ крови и мочи, определение уровня гликированного гемоглобина, глюкозы, общего белка, аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, билирубина,

креатинина, холестерина липопротеинов низкой плотности, липопротеинов высокой плотности, триглицеридов, гамма-глутамилтранспептидазы, натрия, калия, хлоридов, СКФ по формуле Кокрофта–Голта. Контролировали активированное частичное тромбопластиновое время, протромбиновое время в секундах и процентах, международное нормализованное отношение.

В представленной работе также не отмечено ни одного случая НЯ. Действительно, серьезных осложнений на фоне многолетнего опыта применения препарата, который зарегистрирован в России в 1996 г., при различных схемах лечения (в/м, в/с и комбинированная терапия) не наблюдалось.

Таким образом, проведенное исследование позволяет позитивно оценить комбинированное лечение (Алфлутоп + ГнК) у пациентов с ОА коленных суставов. Требуется дальнейшее подтверждение полученных нами результатов. На сегодня имеется небольшое число работ, в которых показано преимущество использования комбинации гиалуроната натрия и ХС (входит в состав препарата Алфлутоп) при в/с введении. Например, E. Maheu и соавт. [22] у пациентов с ОА коленных суставов после 3 еженедельных в/с инъекций препарата, содержащего ГнК и ХС, через 12 нед отметили выраженное уменьшение боли, а частота ответа на лечение

по критерию OMERACT-OARSI составила 68%. В похожем исследовании Y. Henrotin и соавт. [23], включавшем 30 пациентов с ОА коленных суставов, оценивали динамику ряда клинических, ультразвуковых и биологических показателей после 3 инъекций ГнК с ХС. Наиболее статистически значимые изменения показателей боли и индекса Лекена по сравнению с исходным уровнем отмечены через 6 нед ($p < 0,001$ и $p = 0,0042$) и 12 нед ($p = 0,0031$ и $p = 0,0012$). Клинический ответ по критерию OMERACT-OARSI в эти периоды оценки составил 80 и 73% соответственно. Аналогичные результаты были получены и в 6-месячном исследовании F. Rivera и соавт. [24] у пациентов с ОА коленных суставов ($n = 112$): выявлено значимое уменьшение боли по индексу WOMAC ($p < 0,0001$) после в/с введения комбинации ГнК и ХС.

Заключение. Таким образом, при ОА коленных суставов комбинация Алфлутоп + ГнК оказалась более эффективной, чем монотерапия ГнК. Данные нашего исследования позволяют рассматривать сочетанное использование этих препаратов как один из возможных способов улучшения результатов терапии ОА. В дальнейшем для получения более детальной информации об эффективности, безопасности и возможном синергическом действии этой комбинации необходимо проведение многоцентровых РКИ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Мартынов АИ, Наумов АВ, Верткин АЛ и др. Ведение больных с остеоартритом и коморбидностью в общей врачебной практике: мнение экспертов, основанное на доказательной медицине. Лечащий врач. 2015;(4):39-46. [Martynov AI, Naumov AV, Vertkin AL, et al. Management of patients with osteoarthritis and comorbidity in General medical practice: expert opinion based on evidence-based medicine. *Lechashchii vrach*. 2015;(4):39-46. (In Russ.)].
2. Cleveland RJ, Nelson AE, Callahan LF. Knee and hip osteoarthritis as predictors of premature death: a review of the evidence. *Clin Exp Rheumatol*. 2019 Sep-Oct;37 Suppl 120(5):24-30. Epub 2019 Oct 14
3. 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; 5:e001048. doi:10.1136/rmdopen-2019-00104.
4. Hawker GA. Osteoarthritis is a serious disease. *Clin Exp Rheumatol*. Sep-Oct 2019;37 Suppl 120(5):3-6.
5. Алексеева ЛИ, Таскина ЕА, Кашеварова НГ и др. Остеоартрит коленных суставов и метаболический синдром: новые подходы к терапии. Научно-практическая ревматология. 2018;56(2):157-63. [Alekseeva LI, Taskina EA, Kashevarova NG, et al. Knee osteoarthritis and metabolic syndrome: new approaches to therapy. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(2):157-63. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2018-157-163
6. Bruyere O, Honvo G, Veronese N, et al. An updated algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO). *Semin Arthritis Rheum*. 2019 Dec; 49(3):337-350. doi: 10.1016/j.semarthrit. 2019.04.008. Epub 2019 Apr 30.
7. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Остеоартроз. Клинические рекомендации. Москва; 2016. [Ministry of health of the Russian Federation. Osteoarthritis. Clinical recommendations. Moscow; 2016].
8. Алексеева ЛИ, Шарапова ЕП, Таскина ЕА и др. Многоцентровое слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование симптом- и структурно-модифицирующего действия препарата Алфлутоп у больных остеоартрозом коленных суставов. Сообщение 1 — оценка симптом-модифицирующего действия препарата. Научно-практическая ревматология. 2013;51(5):532-8. [Alekseeva LI, Sharapova EP, Taskina EA, et al. Multicenter double-blind randomized placebo-controlled trial of the symptom- and structure-modifying effect of alflutop in patients with knee osteoarthritis. Communication 1. Evaluation of the symptom-modifying effect of the drug. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2013;51(5):532-8. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2013-1545.
9. Алексеева ЛИ, Шарапова ЕП, Таскина ЕА и др. Многоцентровое слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование симптом- и структурно-модифицирующего действия препарата Алфлутоп у больных остеоартрозом коленных суставов. Сообщение 2 — оценка структурно-модифицирующего действия препарата. Научно-практическая ревматология. 2014;52(2):174-7. [Alekseeva LI, Sharapova EP, Taskina EA, et al. A multicenter, blind, randomized, placebo-controlled study of the symptom- and structure-modifying effect of alflutop in patients with knee osteoarthritis. Report 2: the assessment of the structure-modifying effect of the drug. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(2):174-7. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-174-177
10. Левин ОС, Олюнин ДЮ, Голубева ЛВ. Эффективность алфлутопа при хронической вертеброгенной люмбагоишиалгии по данным двойного слепого плацебо-контролируемого исследования. Научно-практическая ревматология. 2004;42(4):80-4. [Levin OS, Olyunin DY, Golubeva LV. Alflutop efficacy in chronic vertebrogenous lumbar ischialgia. A double blind placebo controlled study. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2004;42(4):80-4. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2004-809.
11. Olariu L, Dimitriu B, Buse E, Rosoiu N. The invitro effect of Alflutop product on some extracellular signaling factors involved in the osteoarticular pathology inflammation. Academy of Romanian Scientists. *Annals Series on Biological Sciences*. 2015;4(2):7-17.
12. Olariu L, Pyatigorskaya N, Dimitriu B, et al. «In vitro» chondro-restitutive capacity of Alflutop proved on chondrocytes cultures.

- Roman Biotech Letters*. 2016; 22(6):12047-53.
13. GBD 2017 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):1789-1858. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32279-7
14. Altman RD, Manjoo A, Fierlinger A, et al. The mechanism of action for hyaluronic acid treatment in the osteoarthritic knee: a systematic review. *BMC Musculoskelet Disord*. 2015 Oct 26;16:321. doi: 10.1186/s12891-015-0775-z
15. Tosun HB, Gü rger M, Gü mü stas SA, et al. The effect of sodium hyaluronate-chondroitin sulfate combined solution on cartilage formation in osteochondral defects of the rabbit knee: an experimental study. *Ther Clin Risk Manag*. 2017 Apr 18;13:523-532. doi: 10.2147/TCRM.S133635
16. Altman RD, Akermark C, Beaulieu AD, et al. Efficacy and safety of a single intra-articular injection of non-animal stabilized hyaluronic acid (NASHA) in patients with osteoarthritis of the knee. *Osteoarthritis Cartilage*. 2004 Aug;12(8):642-9. doi: 10.1016/j.joca.2004.04.010
17. Kellgren JH, Jeffrey M, Ball J. Atlas of standard radiographs. Vol. 2. Oxford: Blackwell Scientific; 1963.
18. Altman R, Hackel J, Niazi F, et al. Efficacy and safety of repeated courses of hyaluronic acid injections for knee osteoarthritis: A systematic review. *Semin Arthritis Rheum* 2018 Oct;48(2):168-175. doi: 10.1016/j.semarthrit.2018.01.009. Epub 2018 Jan 31.
19. Miller L, Fredericson M, Altman R. Hyaluronic Acid Injections or Oral Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs for Knee Osteoarthritis: Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Trials. *Orthop J Sports Med*. 2020 Jan 27;8(1):2325967119897909. doi: 10.1177/2325967119897909.
20. Алексеева ЛИ, Таскина ЕА, Лила АМ и др. Многоцентровое проспективное рандомизированное исследование эффективности и безопасности препарата Алфлутоп® в альтернирующем режиме по сравнению со стандартным режимом. Сообщение 1: оценка эффективности препарата при различных схемах применения. Современная ревматология. 2019;13(3):51-9. [Alekseeva LI, Taskina EA, Lila AM, et al. A multicenter, prospective, randomized trial of the efficacy and safety of Alflutop® in an alternating dosing regimen versus the standard one. Communication 1: Evaluation of the efficacy of the drug in different treatment regimens. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2019;13(3): 51-9. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2019-3-51-59
21. Шаралова ЕП, Алексеева ЛИ, Таскина ЕА и др. Многоцентровое проспективное рандомизированное исследование эффективности и безопасности препарата Алфлутоп® в альтернирующем режиме по сравнению со стандартным режимом. Сообщение 2: оценка безопасности препарата при различных схемах применения. Современная ревматология. 2020;15(1):67-73. [Sharapova EP, Alekseeva LI, Taskina EA, et al. A multicenter, prospective, randomized trial of the efficacy and safety of Alflutop® in an alternating dosing regimen versus the standard one. Communication 2: Evaluation of the efficacy of the drug in different use regimens. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2020;15(1):67-73. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2020-1-67-73
22. Maheu E, Zaim M, Appelboom T, et al. Evaluation of intra articular injections of hyaluronic acid and chondroitine sulfate for knee arthritis treatment: a multicentric pilot study with 3 months follow-up. National rheumatology meeting 2010 (Societe Francaise de Rhumatologie).
23. Henrotin Y, Hauzeur JP, Bruel P, Appelboom T. Intra-articular use of a medical device composed of hyaluronic acid and chondroitin sulfate (Structovial CS): effects on clinical, ultrasonographic and biological parameters. *BMC Res Notes*. 2012 Aug 4; 5:407. doi: 10.1186/1756-0500-5-407.
24. Rivera F, Bertignone L, Grandi G, et al. Effectiveness of intra-articular injections of sodium hyaluronate-chondroitin sulfate in knee osteoarthritis: a multicenter prospective study. *J Orthop Traumatol*. 2016 Mar;17(1): 27-33. doi: 10.1007/s10195-015-0388-1. Epub 2015 Nov 14.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

10.05.2020/27.07.2020/3.08.2020

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья спонсируется компанией «Биотехнос». 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 Biotechnos. 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.

Бердюгин К.А. <https://orcid.org/0000-0003-2234-3111>

Кадынцев И.В. <https://orcid.org/0000-0002-6056-5674>.

Бердюгина О.В. <https://orcid.org/0000-0003-3479-9730>

Таскина Е.А. <https://orcid.org/0000-0001-8218-3223>

Кашеварова Н.Г. <https://orcid.org/0000-0001-8732-2720>

Эффективность лечения остеоартрита коленного и тазобедренного суставов комбинированным препаратом хондроитина сульфата и глюкозамина гидрохлорида: промежуточные результаты российского наблюдательного исследования

Ли́ла А.М.^{1,2}, Алексе́ева Л.И.¹, Тельше́в К.А.¹, Бара́нов А.А.³, Трофи́мов Е.А.⁴

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва; ²кафедра ревматологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва; ³ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ярославль; ⁴ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург

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

³Россия, 150000, Ярославль, ул. Революционная, 5; ⁴Россия, 191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41

Цель исследования — оценка динамики боли, повседневной функциональной активности суставов, качества жизни и удовлетворенности лечением у пациентов с остеоартритом (ОА) коленного (КС) или тазобедренного (ТС) суставов, длительно принимающих комбинированный препарат глюкозамина (ГА) и хондроитина (ХС) в рутинной клинической практике.

Пациенты и методы. Выполнен промежуточный анализ данных открытого многоцентрового проспективного неинтервенционного исследования, которое проводится на территории Российской Федерации. В исследование включали пациентов с ОА КС или ТС I–III стадии по классификации Kellgren–Lawrence, которые использовали комбинированный препарат ГА и ХС (Терафлекс®). Промежуточный анализ выполнен на основе данных, полученных через 16–24 нед лечения (визит 2) у 542 пациентов (50% общей выборки).

Результаты и обсуждение. В исследуемую группу включено 399 пациентов с ОА КС и 143 пациента с ОА ТС из 43 центров России. Во время визита 2 у пациентов с ОА КС/ТС по всем подшкалам опросников KOOS/HOOS отмечалась положительная динамика по сравнению с исходным уровнем. Доля пациентов с ≥20% увеличением баллов при ОА КС составляла для разных подшкал от 42,6 до 67,4%, при ОА ТС — от 47,6 до 66,4%.

Большинство пациентов (89,1%) принимали Терафлекс® 3 мес и более. Эффективностью лечения были удовлетворены 76,1% пациентов. Нежелательные явления (НЯ) терапии были зарегистрированы у 16 (3,0%) пациентов и включали преимущественно нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта — в 12 (2,2%) случаях.

Заключение. Результаты, полученные через 16–24 нед лечения препаратом Терафлекс®, свидетельствуют о снижении частоты и интенсивности боли и других симптомов ОА, а также об увеличении функциональной активности и качества жизни у пациентов с ОА КС или ТС после первого курса терапии. Большинство пациентов были удовлетворены лечением. Частота НЯ, связанных с приемом препарата, была низкой, а их характер соответствовал информации о побочных эффектах препарата.

Ключевые слова: остеоартрит коленного сустава; остеоартрит тазобедренного сустава; наблюдательное исследование; лечение; Терафлекс®.

Контакты: Людмила Ивановна Алексеева; dr.alekseeva@gmail.com

Для ссылки: Ли́ла АМ, Алексе́ева ЛИ, Тельше́в КА и др. Эффективность лечения остеоартрита коленного и тазобедренного суставов комбинированным препаратом хондроитина сульфата и глюкозамина гидрохлорида: промежуточные результаты российского наблюдательного исследования. Современная ревматология. 2020;14(3):71–78. DOI: 10.14412/1996-7012-2020-3-71-78

The efficiency of treatment with a combined chondroitin sulfate and glucosamine hydrochloride drug for knee and hip osteoarthritis: intermediate results of a Russian observational study

Lila A.M.^{1,2}, Alekseeva L.I.¹, Telyshev K.A.¹, Baranov A.A.³, Trofimov E.A.⁴

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow; ²Department of Rheumatology, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Moscow; ³Yaroslavl State Medical University, Ministry of Health of Russia, Yaroslavl; ⁴I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg

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

³5, Revolyutsionnaya St., Yaroslavl 150000, Russia; ⁴41, Kirochnaya St., Saint Petersburg 191015, Russia

Objective: to assess pain dynamics, daily functional activity of joints, quality of life, and treatment satisfaction in patients with knee and hip osteoarthritis (KOA and HOA), who long take a combined glucosamine (GA) and chondroitin sulfate (CS) drug in routine clinical practice.

Patients and methods: An interim analysis of data from an open multicenter prospective non-interventional study that is being conducted in the Russian Federation was carried out. The study included patients with Kellgren–Lawrence Stages I–III KOA or HOA, who were treated with a combined GA and CS drug (Theraflex®). The interim analysis was based on the data obtained at 16–24 weeks of treatment (Visit 2) in 542 patients (50% of the total sample).

Results and discussion. A study group included patients with KOA (n=399) or HOA (n=143) from 43 centers in Russia. At visit 2, the KOA/HOA patients showed positive changes in all subscales of the Knee disability and Osteoarthritis Outcome Score (KOOS/Hip disability and Osteoarthritis Outcome Score (HOOS) questionnaires compared to the baseline level. The proportion of patients with a $\geq 20\%$ increase in different subscale scores ranged from 42.6 to 67.4% for KOA and from 47.6 to 66.4% for HOA.

Most (89.1%) patients took Theraflex® for ≥ 3 months. 76.1% of patients were satisfied with treatment efficiency. Adverse events (AEs) related to treatment were recorded in 16 (3.0%) patients and included mainly gastrointestinal tract disorders in 12 (2.2%) cases.

Conclusion. The results obtained at 16–24 weeks of Theraflex® treatment are indicative of a decrease in the frequency and intensity of pain and other symptoms of OA, as well as increases in joint functional activity and quality of life in patients with KOA or HOA after the first cycle of therapy. The majority of the patients were satisfied with the treatment. The incidence of drug-related AEs was low, while their nature was consistent with information on the drug's side effects.

Keywords: knee osteoarthritis; hip osteoarthritis; observational study; treatment; Theraflex®.

Contact: Lyudmila Ivanovna Alekseeva; dr.alekseeva@gmail.com

For reference: Lila AM, Alekseeva LI, Telyshev KA, et al. The efficiency of treatment with a combined chondroitin sulfate and glucosamine hydrochloride drug for knee and hip osteoarthritis: intermediate results of a Russian observational study. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2020;14(3):71–78. DOI: 10.14412/1996-7012-2020-3-71-78

Остеоартрит (ОА) — одно из самых распространенных заболеваний суставов. Хроническая боль и постепенное снижение подвижности суставов при ОА приводят к заметному ухудшению качества жизни, а также уменьшению продолжительности жизни больных в среднем на 10–12 лет [1]. Выраженные симптомы ОА, сопровождающиеся утратой трудоспособности, обуславливают увеличение смертности в 2,4 раза, а при наличии коморбидных состояний этот показатель в 4 раза выше, чем в общей популяции [2].

Согласно рекомендациям Международного общества по изучению остеоартрита (Osteoarthritis Research Society International, OARSI) и Европейской антиревматической лиги (European League Against Rheumatism, EULAR), лечение ОА может быть немедикаментозным, медикаментозным и инвазивным и способно оказывать не только симптоматическое, но и структурно-модифицирующее действие [3]. Полагают, что структурно-модифицирующее действие препаратов для лечения ОА основано на их способности активировать анаболические процессы в матриксе хряща, подавлять активность лизосомальных ферментов и стимулировать функцию хондроцитов [4]. Симптоматические препараты замедленного действия (глюкозамин — ГА, хондроитин сульфат — ХС, гиалуроновая кислота, диацереин, немыеляемые соединения авокадо и сои) через 8–12 нед применения позитивно влияют на симптомы ОА, обладают выраженным последствием в течение 2–4 мес после окончания приема, некоторые препараты этой группы замедляют темпы прогрессирования ОА путем воздействия на определенные патогенетические звенья заболевания [3]. Именно поэтому препараты ГА и ХС рассматриваются в качестве базисных средств лечения ОА на самых ранних стадиях заболевания [5].

Доказанная эффективность ГА и ХС в качестве монотерапии в ряде исследований создала предпосылки для комбинации этих веществ [6, 7]. Так, в экспериментальном исследовании L.W. Lippiello [8] было установлено, что комбинированное применение ГА и ХС способствовало увеличению продукции гликозаминогликанов хондроцитами на

96,9% по сравнению с 32% при монотерапии. В исследовании GAIT, в котором изучалась эффективность ГА (500 мг 3 раза в день) и ХС (400 мг 3 раза в день), в группе с умеренной и тяжелой болью в коленном суставе (КС) доля пациентов с $\geq 20\%$ уменьшением боли к 24-й неделе терапии была статистически значимо выше на фоне комбинированной терапии ГА и ХС по сравнению с плацебо (79,2% против 54,3%; $p=0,008$) [9].

По данным K.L. Lapane и соавт. [10], около половины пациентов (47%) с рентгенологически подтвержденным диагнозом ОА КС используют дополнительные и альтернативные виды лечения, а около четверти (24%) из них сочетают эти методы со стандартной терапией, в частности с нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП). Среди наиболее часто применяемых дополнительных лекарственных средств — ГА и ХС: свыше 55% пациентов получали эти препараты в качестве монотерапии или в составе комбинированного лечения.

Противовоспалительное, анальгетическое и хондропротективное действие комбинированных препаратов ГА и ХС было продемонстрировано в ряде клинических исследований, в том числе с рандомизированным сравнительным дизайном [11–15]. Терапевтические преимущества комбинированных препаратов ГА и ХС отражены в резолюции Международного совещания экспертов [16] и клинических рекомендациях по ведению больных с остеоартритом и коморбидностью в общей врачебной практике [17].

Представляет интерес изучение эффективности и безопасности применения комбинированного препарата ГА и ХС в реальной клинической практике, особенно у пациентов с ОА КС и тазобедренного сустава (ТС), которым назначают длительные курсы терапии. В настоящее время в Российской Федерации проводится проспективное многоцентровое наблюдательное исследование с целью сбора информации о пациентах с ОА КС или ТС, получающих Терафлекс®. В настоящей статье представлены промежуточные результаты этого исследования (после завершения первого курса терапии).

Цель исследования — оценка динамики боли, повседневной функциональной активности суставов, качества жизни и удовлетворенности лечением у пациентов с ОА КС или ТС, завершивших первый курс терапии препаратом Терафлекс® в рутинной клинической практике.

Пациенты и методы. В открытое многоцентровое неинтервенционное проспективное исследование включали пациентов, которым в рамках рутинной клинической практики врачом был назначен препарат ГА и ХС (Терафлекс®) в дозах согласно инструкции по медицинскому применению, а также пациенты, самостоятельно приобретающие препарат. Допускалось участие в исследовании пациентов, принимающих лекарственную форму с ибупрофеном (Терафлекс® Адванс) при условии запланированного перехода в дальнейшем на Терафлекс®. Терафлекс® (АО «Байер») представляет собой комбинацию ГА 500 мг (в виде глюкозамина гидрохлорида) и ХС 400 мг в одной капсуле.

Протокол исследования до включения пациентов был утвержден Межвузовским комитетом по этике и опубликован на сайте международной базы клинических исследований ClinicalTrials.gov под номером NCT03330288. Все включенные в исследование пациенты дали согласие на сбор данных.

Критерии включения: пациенты мужского и женского пола с ОА КС или ТС I–III стадии по классификации Kellgren–Lawrence, получающие Терафлекс® не более 2 нед и подписавшие информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии не включения: участие пациента в исследовательских программах, предусматривающих проведение манипуляций, выходящих за рамки рутинной клинической практики; применение любого симптом-модифицирующего препарата замедленного действия в предшествующие 5 мес; внутрисуставные инъекции глюкокортикоидов в предшествующие 3 мес; инъекции гиалуроновой кислоты и/или PRP-терапия (внутрисуставное введение аутологичной обогащенной тромбоцитами плазмы) в суставы нижних конечностей в предшествующие 6 мес.

Было запланировано четыре визита: визит 1 (включение в исследование), визиты 2 и 3 (наблюдение, 16–24-я и 36–44-я недели лечения препаратом Терафлекс®) и визит 4 (заключительный, 56–64-я неделя лечения). Во время визита 1 регистрировали демографические данные пациента, сведения об образе жизни, медицинском анамнезе (включая наличие факторов риска развития ОА), стадии ОА по Kellgren–Lawrence. При каждом визите оценивали информацию, касающуюся применения препарата Терафлекс®, удовлетворенности лечением, показателей жизненно важных функций, индекса массы тела (ИМТ), физикального обследования, медикаментозной и немедикаментозной сопутствующей терапии, нежелательных явлений (НЯ). В зависимости от пораженного сустава во время каждого визита пациенты заполняли Шкалу оценки повреждения коленного сустава и исхода остеоартрита (Knee injury and Osteoarthritis Outcome Score, KOOS) или Шкалу оценки ограничений функций тазобедренного сустава и исхода остеоартрита (Hip injury and Osteoarthritis Outcome Score, HOOS).

В исследование планируется включить 1100 пациентов. Промежуточный анализ был выполнен после завершения визита 2 (16–24-я неделя лечения) у первых 550 (50%) пациентов, вошедших в исследование.

Статистический анализ проводили с помощью программного пакета SAS (версия 9.4). Для анализа применяли методы описательной статистики. Анализ всех изучаемых показателей выполнен в популяции полного набора данных (Full analysis set, FAS), которая включала всех пациентов, соответствовавших критериям отбора и получивших по крайней мере одну дозу препарата.

Результаты. Первые 550 пациентов были отобраны в 43 клинических центрах Российской Федерации: 13 центрах Москвы, 21 центре Санкт-Петербурга и 9 центрах Ярославля. Из исследования выбыли 8 пациентов, так как они не соответствовали критериям отбора (на момент скрининга они получали Терафлекс® более 2 нед), поэтому в статистический анализ было включено 542 пациента: 399 (73,6%) с ОА КС и 143 (26,4%) с ОА ТС.

Большую часть пациентов составляли женщины — 481 (88,7%), средний возраст — $61,1 \pm 7,0$ года; 99,3% участников исследования являлись представителями европеоидной расы. Средний ИМТ — $30,0 \pm 5,5$ кг/м², в большинстве случаев ИМТ соответствовал избыточной массе тела или ожирению.

У 395 (72,9%) пациентов выявлена II стадия ОА по Kellgren–Lawrence, у 84 (15,5%) — III стадия, у 63 (11,6%) — I стадия. Все больные имели хотя бы одно сопутствующее заболевание. Наиболее часто встречались патология сердечно-сосудистой системы — у 358 (66,1%) пациентов, нарушения обмена веществ и питания — у 199 (36,7%), болезни желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) — у 134 (24,7%). Самыми частыми нозологическими формами были: гипертоническая болезнь — у 329 (60,7%) пациентов, алиментарное ожирение — у 127 (23,4%), хронический гастрит — у 90 (16,6%), варикозное расширение вен нижних конечностей — у 75 (13,8%), сахарный диабет 2-го типа — у 59 (10,9%).

По данным промежуточного анализа, коморбидные заболевания являлись основной причиной назначения сопутствующей терапии, которую получал 471 (86,9%) пациент. Боль-

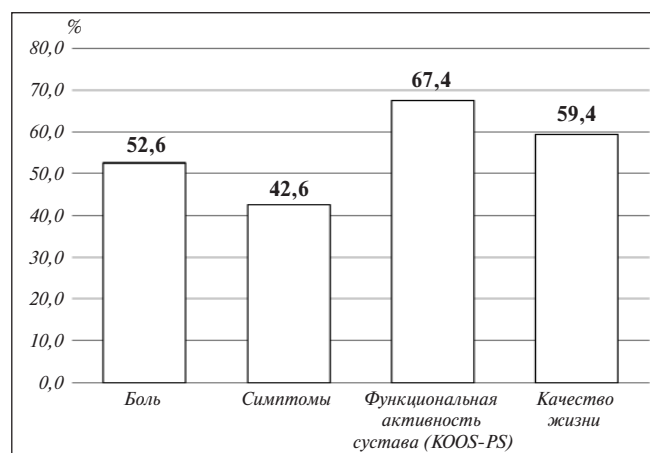


Рис. 1. Доля пациентов с $\geq 20\%$ увеличением балла по подшкалам опросника KOOS к визиту 2 (16–24-я неделя лечения) относительно исходного уровня. KOOS-PS (KOOS-physical short form, краткая форма подшкал «Сложность выполнения ежедневных бытовых действий» и «Спорт, активность на отдыхе»)

Fig. 1. The proportion of patients with $\geq 20\%$ increase in the score of KOOS subscales by Visit 2 (at 16–24 weeks of treatment) relative to the baseline level. KOOS-PS (KOOS-physical short form, the short form of the subscales «Difficulty with activities of daily living» and «Sports and holiday activities»)

шая часть пациентов принимали селективные бетаблокаторы — 137 (25,3%), ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента — 101 (18,6%), антагонисты ангиотензина II — 88 (16,2%).

Динамика среднего балла по подшкалам опросника KOOS

По всем подшкалам опросника KOOS у пациентов с ОА КС отмечалась положительная динамика (увеличение среднего балла) к визиту 2 (16–24-я неделя лечения) по сравнению с исходным уровнем. У пациентов с ОА КС среднее изменение по подшкале «Боль» составило 15,7 балла (95% доверительный интервал, ДИ 13,96–17,35), по подшкале «Качество жизни» — 14,6 балла (95% ДИ 12,88–16,40), по блоку «Функциональная активность сустава» (KOOS-PS) — 13,8 балла (95% ДИ 12,00–15,57), по подшкале «Симптомы» — 11,7 балла (95% ДИ 9,76–13,54). Количество пациентов с ≥20% увеличением баллов составляло для разных подшкал от 42,6 до 67,4% (рис. 1).

Ответы на отдельные вопросы KOOS свидетельствовали об увеличении к визиту 2 по сравнению с исходным уровнем доли пациентов с менее частой и менее интенсивной болью, вечерней тугоподвижностью и утренней скованностью, обусловленными ОА КС (рис. 2). При ответе на вопрос о том, насколько осложняют жизнь проблемы с КС, больше пациентов ответили «совсем нет» (8,8% против 0,3%), «слегка» (43,8% против 16,7%) и меньше — «умеренно» (38,5% против 48,0%), «сильно» (6,9% против 30,2%) и «очень сильно» (2,1% против 4,8%).

Динамика среднего балла по подшкалам опросника HOOS

По данным промежуточного анализа, у пациентов с ОА ТС отмечалась положительная динамика по всем подшкалам опросника HOOS. При этом среднее изменение по подшкале «Боль» составило 16,0 балла (95% ДИ 13,0–19,0), по подшкале «Качество жизни» — 14,3 балла (95% ДИ 10,9–17,6), по блоку «Функциональная активность сустава» (HOOS-PS) — 16,1 балла (95% ДИ 12,6–19,6), по подшкале «Симптомы» — 10,3 балла (95% ДИ 7,0–13,6). Доля пациентов с ≥20% увеличением балла составляла для разных подшкал от 47,6 до 66,4% (рис. 3).

Результаты ответов на отдельные вопросы у пациентов с ОА ТС были сопоставимы с таковыми у пациентов с ОА КС. Так, к визиту 2 была отмечена позитивная динамика в отно-

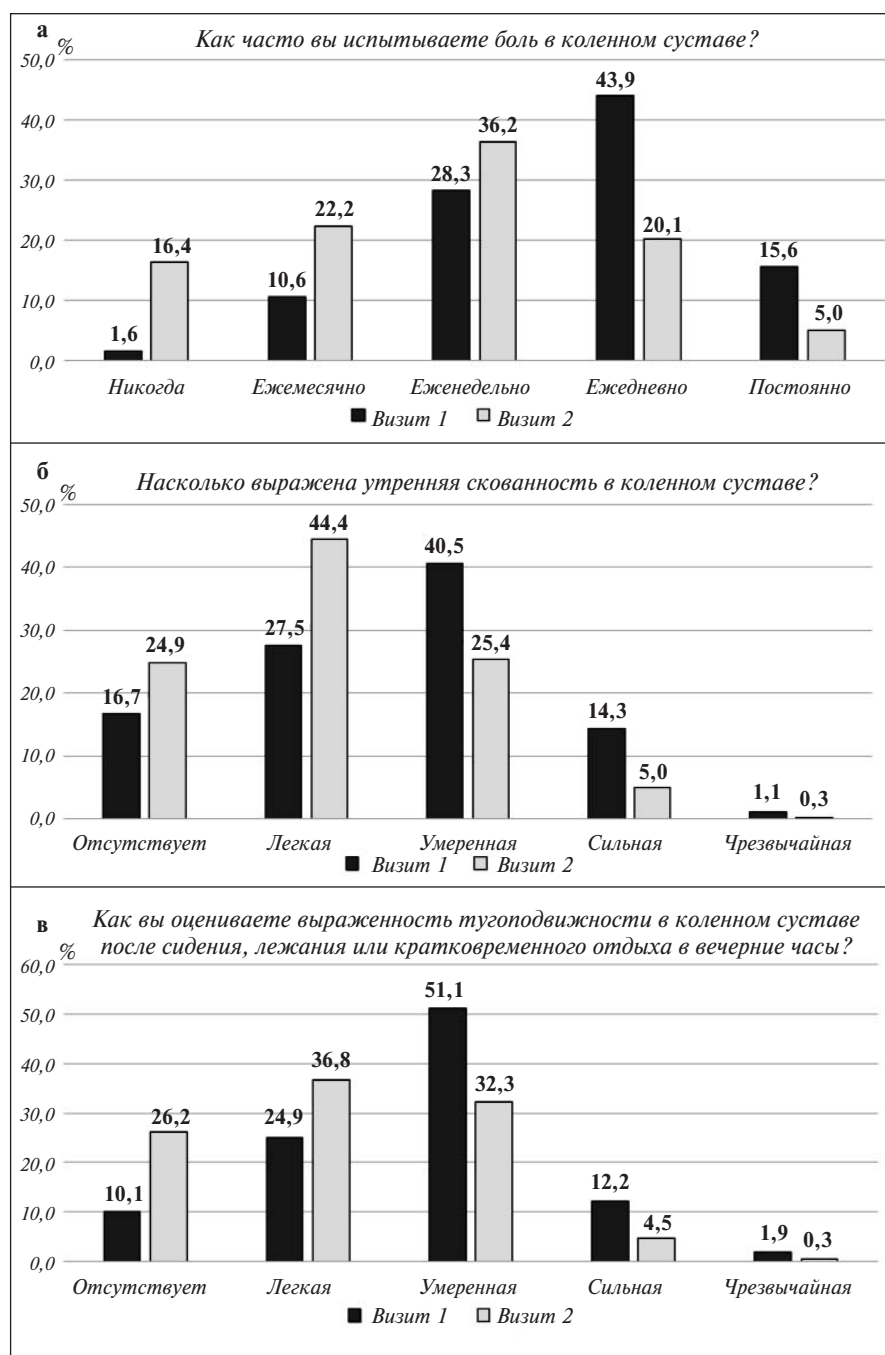


Рис. 2. Результаты оценки частоты боли (а), выраженности скованности (б) и тугоподвижности (в) в КС по опроснику KOOS на момент визита 1 (исходно) и визита 2 (16–24-я неделя лечения).

Fig. 2. Results of assessing the frequency of pain (a), severity of stiffness (б) and rigidity (в) in the knee joint according to the KOOS questionnaire at Visits 1 (at baseline) and 2 (at 16–24 weeks of treatment)

шении уменьшения частоты боли и выраженности тугоподвижности в тазобедренном суставе (рис. 4). Согласно результатам ответа на вопрос о том, насколько осложняют жизнь пациенту проблемы с ТС, доля ответов с оценкой «совсем нет» увеличилась с 0,7 до 4,3%, с оценкой «слегка» — с 17,3 до 41,7%, при этом снизилась доля ответов с оценками «умеренно» (с 45,3 до 38,9%), «сильно» (с 32,4 до 13,0%) и «очень сильно» (с 4,3 до 2,2%). В целом позитивный сдвиг наблюдался для каждого вопроса шкалы HOOS.

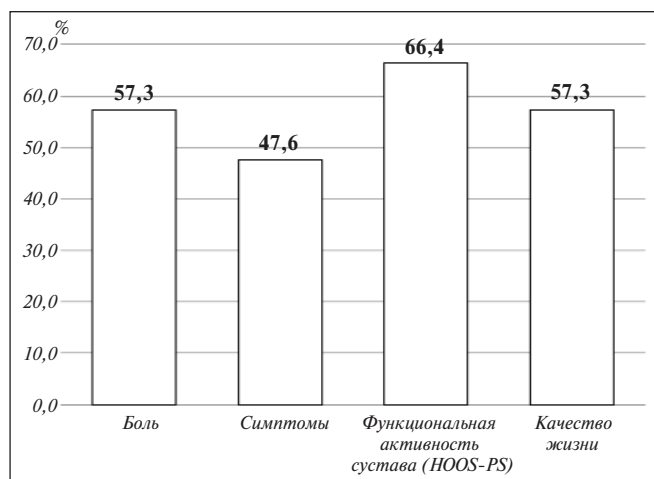


Рис. 3. Доля пациентов с $\geq 20\%$ увеличением балла по подшкалам опросника HOOS к визиту 2 (16–24-я неделя лечения) относительно исходного уровня. HOOS-PS (HOOS-physical short form, краткая форма подшкалы «Сложность выполнения ежедневных бытовых действий» и «Активность, спорт и активный отдых»)

Fig. 3. The proportion of patients with $\geq 20\%$ increase in the score of HOOS subscales by visit 2 (at 16–24 weeks of treatment) relative to the baseline level. HOOS-PS (HOOS-physical short form, the short form of the subscales «Difficulty with activities of daily living» and «Activity, sports and outdoor activities»)

Приверженность терапии

Оценка приверженности лечению через 16–24 нед (визит 2) показала, что большинство пациентов с ОА КС (89,0%) и ТС (89,5%) принимали Терафлекс® 84 дня и более (включая период применения Терафлекс® Адванс), что свидетельствовало о соблюдении врачебных рекомендаций по длительности терапии.

Удовлетворенность лечением

Результаты оценки удовлетворенности лечением с использованием шкалы Лайкерта: от 5 («очень удовлетворен») до 1 («очень неудовлетворен») свидетельствуют о том, что через 16–24 нед применения препарата Терафлекс® большинство пациентов (76,1%) были удовлетворены лечением: 57,5% дали оценку «удовлетворен» и 18,6% — «очень удовлетворен» (см. таблицу). Результаты удовлетворенности лечением у пациентов с ОА КС и ТС были сопоставимы, однако несколько меньше пациентов с ОА ТС дали оценку «очень удовлетворен» (ОА КС — 20,4%, ОА ТС — 13,7%).

Симптоматическая терапия обезболивающими средствами

Хотя бы одно назначение обезболивающего препарата в связи с ОА целевого сустава было зарегистрировано примерно у трети пациентов — 190 (35,1%), другой медикаментозной терапии (топические НПВП, витамины, препараты центрального действия) — у 99 (18,3%).

На момент промежуточного анализа было недостаточно данных для оценки длительности применения обезболивающих средств и динамики потребности в них в качестве симптоматической терапии при ОА КС или ТС на фоне приема препарата Терафлекс®. Эта информация будет проанализирована после завершения исследования.

Нежелательные явления

Хотя бы одно НЯ было зарегистрировано у 112 (20,7%) из 542 пациентов, включенных в исследование. Среди НЯ с частотой $\geq 1\%$ отмечены: нарушения со стороны костно-мышечной системы — у 34 (6,3%) пациентов, нарушения со стороны ЖКТ — у 29 (5,4%), инфекционные и паразитарные заболевания — у 24 (4,4%), нарушения со стороны нервной системы — у 13 (2,4%), сосудистая патология — у 11 (2,0%).

НЯ, связанные, по мнению исследователей, с препаратом Терафлекс®, зафиксированы у 16 (3,0%) пациентов. Наблюдались преимущественно нарушения со стороны ЖКТ — у 12 (2,2%) и скелетно-мышечной системы — у 4 (0,7%). Эти НЯ включали: боль в животе, тошноту, диарею, запор, диспепсию, метеоризм, обострение геморроя, боль в мышцах, позвоночнике, синдром сдавления ротатора плеча. Большинство связанных с препаратом НЯ имели легкую степень, к НЯ средней степени относились тошнота (у 2 пациентов), боль в животе (у 1), диспепсия (у 1), боль в мышцах (у 1), синдром сдавления ротатора плеча (у 1).

Серьезные НЯ (СНЯ) возникли у 8 (1,5%) пациентов. Все случаи СНЯ (обострение ишемической болезни сердца, острое нарушение мозгового кровообращения, фибрилляция предсердий, мерцательная аритмия, корешковый болевой синдром, миозит грушевидной мышцы, комбинированный геморрой 4-й стадии, проведение плановой операции по эндопротезированию КС) были оценены как не связанные с приемом препарата Терафлекс®.

Обсуждение. Результаты промежуточного анализа данных (через 4–6 мес после начала исследования) свидетельствуют об уменьшении интенсивности боли и других симптомов ОА, а также об увеличении функциональной активности суставов и улучшении качества жизни у пациентов с ОА КС или ТС после первого курса приема препарата Терафлекс®. По всем подшкалам опросников KOOS и HOOS отмечалась положительная динамика (увеличение среднего балла) по сравнению с исходным уровнем. Для всех подшкал опросников KOOS и HOOS увеличение составило > 10 баллов.

В настоящее время клинически значимыми считаются те изменения, которые являются существенными с точки зрения выраженности клинической симптоматики и облегчения состояния пациента. Критерий минимального клинически значимого изменения (МКЗИ) для опросника KOOS остается до конца не исследованным. Наиболее вероятно, что в дальнейшем будет разработан диапазон конкретных МКЗИ. До этого момента МКЗИ для KOOS следует считать равным 8–10 единицам [18]. Оценка данного параметра для опросника HOOS проводится в настоящее время. В связи с этим считаем обоснованным рассматривать увеличение баллов HOOS и KOOS у пациентов в нашем исследовании как клинически значимое, что подтверждается данными других авторов [19, 20].

В настоящей статье результаты представлены по подшкалам опросников KOOS и HOOS, вместе с тем положительная динамика наблюдалась и для каждого из вопросов: возрастала доля пациентов с менее частыми и менее интенсивными симптомами и затруднениями, связанными с ОА КС или ТС. Отмечена хорошая приверженность терапии — большинство пациентов (89,1%) принимали Терафлекс® 3 мес и более.

Хотя это первое исследование эффективности препарата Терафлекс® с использованием опросников KOOS и HOOS, исходные характеристики пациентов, а также результаты терапии согласуются с представленными в литературе данными [11–15]. Так, в ранее выполненных исследованиях у пациентов с ОА КС и ТС с использованием индекса WOMAC отмечено уменьшение боли, скованности и улучшение функционального состояния суставов, а также суммарного индекса WOMAC через 4–6 мес терапии препаратом Терафлекс® [11–15].

У большинства пациентов (72,9%) имелась II стадия ОА по Kellgren–Lawrence. Избыточная масса тела, гормональные нарушения, деформация костей и суставов, хирургические операции на суставах являлись основными факторами риска развития ОА и зарегистрированы примерно у половины пациентов. Наиболее частыми сопутствующими заболеваниями у участников исследования были гипертоническая болезнь (у 60,7%) и алиментарное ожирение (у 23,4%).

Несмотря на наличие большого количества коморбидных состояний (каждый пациент имел хотя бы одно сопутствующее заболевание), в 79,3% случаев не зарегистрировано ни одного НЯ во время приема препарата Терафлекс®. Связь НЯ с терапией исследуемым препаратом определена у 16 (3,0%) пациентов, в основном это были нарушения со стороны ЖКТ. СНЯ зарегистрированы в 8 (1,5%) случаях и объясняются тем, что исследуемую группу составили пациенты преимущественно старшего возраста (средний возраст 61,1 года) с наличием большого числа сопутствующих заболеваний. При этом связь с приемом препарата Терафлекс® не установлена ни для одного СНЯ.

Текущее исследование имеет ряд ограничений, которые определяются его неинтервенционным характером: не предусмотрено проведения рандомизации, ослепления, отбора пациентов согласно строгим критериям включения/исключения; в связи с отсутствием группы сравнения невозможно провести сравнительный анализ эффективности. Вместе с тем это исследование дает ценную информацию об эффективности и безопасности препарата при применении в рутинной клинической практике, а также о характеристиках пациентов, которым проводится лечение. Проспективный дизайн и электронный сбор данных позволяют значительно повысить качество и достоверность

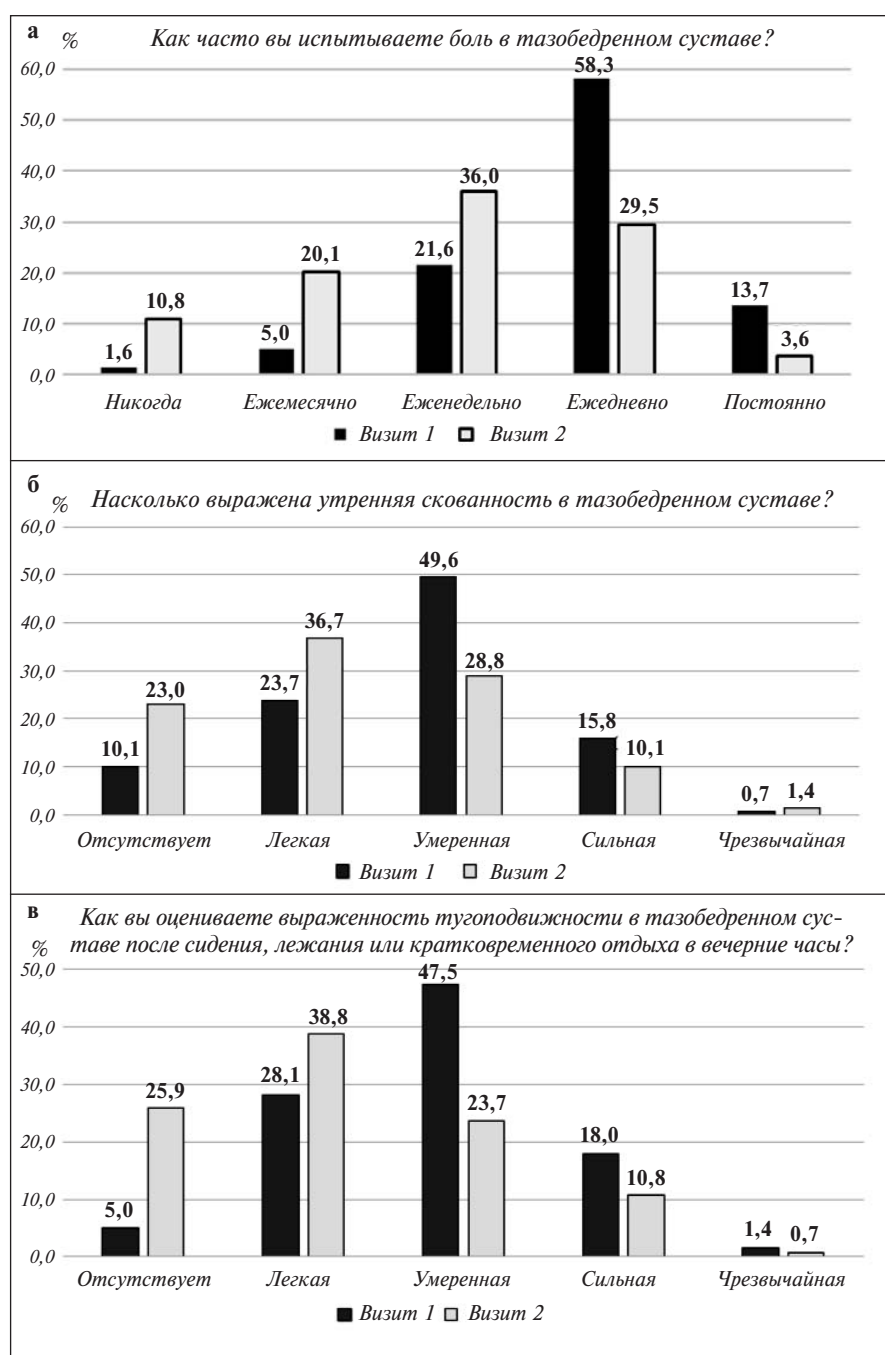


Рис. 4. Результаты оценки частоты боли (а), скованности (б) и выраженности тугоподвижности (в) в ТС по опроснику HOOS на момент визита 1 (исходно) и визита 2 (16–24-я неделя лечения)

Fig. 4. Results of assessing the frequency of pain (a), stiffness (b), and severity of rigidity (c) in the hip joint according to the HOOS questionnaire at Visits 1 (at baseline) and 2 (at 16–24 weeks of treatment)

получаемой информации.

Ограничением представленных результатов промежуточного анализа является также отсутствие сведений о длительности применения НПВП и других обезболивающих средств и динамике потребности в них на фоне лечения препаратом Терафлекс®. Это обусловлено недостаточным объемом данных в связи с коротким сроком наблюдения в рамках промежуточного анализа. Данные показатели эффе-

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ / ORIGINAL INVESTIGATIONS

Результаты оценки удовлетворенности лечением на момент визита 2 (16–24-я неделя лечения), n (%)
Results of assessing treatment satisfaction at Visit 2 (at 16–24 weeks of treatment), n (%)

Оценка	ОА КС (n=378)	ОА ТС (n=139)	Всего (n=517)
Очень неудовлетворен	3 (0,8)	1 (0,7)	4 (0,8)
Неудовлетворен	9 (2,4)	7 (5,0)	16 (3,1)
Затрудняюсь ответить	72 (19,1)	32 (23,0)	104 (20,1)
Удовлетворен	217 (57,4)	80 (57,6)	297 (57,5)
Очень удовлетворен	77 (20,4)	19 (13,7)	96 (18,6)
Итого	378 (100)	139 (100)	517 (100)

Примечание. К моменту проведения промежуточного анализа полные данные были доступны для 517 пациентов.

Note: n – the number of patients in the complete population dataset. At the time of the interim analysis, complete data were available for 517 patients.

ктивности лечения будут проанализированы после завершения исследования.

Заключение. Результаты промежуточного анализа данных, полученных через 4–6 мес терапии препаратом Терафлекс®, свидетельствуют о снижении частоты и интенсивности боли и других клинических симптомов ОА, а также об улучшении функциональной активности и качества жизни у пациентов с ОА КС или ТС после первого курса терапии. Большинство пациентов были удовлетворены лечением.

Частота НЯ, связанных с исследуемым препаратом, была низкой, а их характер соответствовал известной информации о его побочных эффектах.

Благодарности. Авторы выражают благодарность Радьковой Е.А. (ООО «ОСТ Рус», Санкт-Петербург, Россия), а также сотрудникам медицинского отдела АО «Байер» Калентьевой Ю.В. и Соколову К.А. за техническую помощь при подготовке текста статьи и поиск научных источников.

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

- Nuesch E, Dieppe P, Reichenbach S, et al. All cause and disease specific mortality in patients with knee or hip osteoarthritis: population based cohort study. *BMJ*. 2011 Mar 8; 342:d1165. doi: 10.1136/bmj.d1165.
- Turkiewicz A, Kiadaliri AA, Englund M. Cause-specific mortality in osteoarthritis of peripheral joints. *Osteoarthritis Cartilage*. 2019 Jun;27(6):848–854. doi: 10.1016/j.joca.2019.02.793. Epub 2019 Feb 21.
- Zhang W, Moskowitz RW, Nuki G, et al. OARS recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis, Part II: OARS evidence-based, expert consensus guidelines. *Osteoarthritis Cartilage*. 2008 Feb; 16(2):137–62. doi:10.1016/j.joca.2007.12.013.
- Du Souich P. Absorption, distribution and mechanism of action of SYSADOAS. *Pharmacol Ther*. 2014 Jun;142(3):362–74. doi: 10.1016/j.pharmthera.2014.01.002. Epub 2014 Jan 21.
- Lila AM, Denisov LN, Zotkin EG, et al. Pharmacological Management of Osteoarthritis With a Focus on Symptomatic Slow-Acting Drugs: Recommendations From Leading Russian Experts. *J Clin Rheumatol*. 2020 Jul 24. doi: 10.1097/RHU.00000000000001507. Online ahead of print.
- Qiu GX, Weng XS, Zhang K, et al. A multi-central, randomized, controlled clinical trial of glucosamine hydrochloride/sulfate in the treatment of knee osteoarthritis. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2005 Nov 16;85(43):3067–70.
- Zegels B, Crozes P, Uebelhart D, et al. Equivalence of a single dose (1200 mg) compared to a three-time a day dose (400 mg) of chondroitin 4&6 sulfate in patients with knee osteoarthritis. Results of a randomized double blind placebo controlled study. *Osteoarthritis Cartilage*. 2013 Jan; 21(1):22–7. doi: 10.1016/j.joca.2012.09.017. Epub 2012 Oct 8.
- Lippiello LW. Beneficial effect of cartilage structure modifying agents tested in chondrocyte and rabbit instability model osteoarthritis. *Arthritis Rheum*. 1999;(42):256.
- Clegg DO, Reda DJ, Harris CL, et al. Glucosamine, chondroitin sulfate, and the two in combination for painful knee osteoarthritis. *N Engl J Med*. 2006 Feb 23; 354(8):795–808. doi: 10.1056/NEJMoa052771.
- Lapane KL, Sands MR, Yang S, et al. Use of complementary and alternative medicine among patients with radiographic-confirmed knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2012 Jan;20(1):22–8. doi: 10.1016/j.joca.2011.10.005.
- Беневоленская ЛИ, Алексеева ЛИ, Зайцева ЕМ. Эффективность препарата Терафлекс у больных с остеоартритом коленных и тазобедренных суставов. Русский медицинский журнал. 2005;13(8):525–7. [Benevolenskaya LI, Alekseeva LI, Zaitseva EM. Effectiveness of teraflex in patients with osteoarthritis of the knee and hip joints. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2005;13(8):525–7. (In Russ.)].
- Лила АМ, Мазуров ВИ, Шидловская ОВ и др. Терафлекс в комплексной терапии остеоартрита коленных суставов и остеохондроза позвоночника (результаты клинического исследования). Русский медицинский журнал. 2005;13(24):1618–22. [Lila AM, Mazurov VI, Shidlovskaya OV, et al. Teraflex in the treatment of osteoarthritis of the knee and degenerative disc disease of the spine (the results of a clinical study). *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2005;13(24):1618–22. (In Russ.)].
- Алексеева ЛИ, Кашеварова НГ, Шаропова ЕП и др. Сравнение постоянного и интермиттирующего лечения больных Остеоартритом коленных суставов комбинированным препаратом «Терафлекс». Научно-практическая ревматология. 2008;46(3):68–72. [Alekseeva LI, Kashevarova NG, Sharapova EP, et al. Comparison of continuous and intermittent treatment of patients with knee osteoarthritis with combined drug «Teraflex». *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2008;46(3):68–72. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2008-662
- Елисеева ЛН, Бледнова АЮ, Оранский СП. Преимущества и потенциальные возможности применения препарата Терафлекс в лечении остеоартрита. Русский медицинский журнал. 2014;22(6):1–6. [Eliseeva LN, Blednova AYU, Oranskii SP. Advantages and potential applications of teraflex in the treatment of osteoarthritis. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2014;22(6):1–6. (In Russ.)].
- Поворознюк ВВ, Насонов ЕЛ. Эффективность и безопасность двух схем лечения препаратом Терафлекс у пациентов с остеоартритом коленных суставов. Рецепт. 2008;(2):98–101.

[Povoroznyuk VV, Nasonov EL. Effectiveness and safety of two treatment regimens with teraflex in patients with knee osteoarthritis. *Retsept*. 2008;(2):98-101. (In Russ.)].

16. Ли́ла АМ, Алексе́ева ЛИ, Баба́ева АР и др. Возможности фармакологического лечения остеоартрита: фокус на симптоматические медленно действующие препараты (SYSADOA) и индивидуальные особенности пациента. Резолюция международного совещания экспертов. Современная ревматология. 2019;13(4):143-7. [Lila AM, Alekseeva LI, Babaeva AR, et al. Pharmacological treatment options for osteoarthritis: focus on symptomatic slow-acting drugs for osteoarthritis (SYSADOA)

and individual patient characteristics: Resolution of the International Expert Meeting. *Sovremennaya revmatologiya* = *Modern Rheumatology Journal*. 2019;13(4):143-7. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2019-4-143-147

17. Российское научное общество терапевтов. Клинические рекомендации «Ведение больных с остеоартритом и коморбидностью в общей врачебной практике». 2016.

[Russian scientific society of therapists. Clinical recommendations «Management of patients with osteoarthritis and comorbidity in general medical practice». 2016.]

18. Roos EM, Lohmander LS. The Knee

injury and Osteoarthritis Outcome Score (KOOS): from joint injury to osteoarthritis. *Health Qual Life Outcomes*. 2003 Nov 3;1:64. doi: 10.1186/1477-7525-1-64.

19. Lyman S, Lee YY, McLawhorn AS, et al. What Are the Minimal and Substantial Improvements in the HOOS and KOOS and JR Versions After Total Joint Replacement? *Clin Orthop Relat Res*. 2018 Dec;476(12):2432-41.

20. Kemp JL, Collins NJ, Roos EM, et al. Psychometric properties of patient-reported outcome measures for hip arthroscopic surgery. *Am J Sports Med*. 2013 Sep;41(9):2065-73.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

1.07.2020/6.08.2020/13.08.2020

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья спонсируется компанией «Байер». 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 Bayer. 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.

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

Алексе́ева Л.И. <https://orcid.org/0000-0001-7017-0898>

Телы́шев К.А. <https://orcid.org/0000-0001-8424-4544>

Бара́нов А.А. <https://orcid.org/0000-0003-3987-8112>

Трофи́мов Е.А. <https://orcid.org/0000-0003-3236-4485>

Применение инъекционной формы хондроитина сульфата в комбинации с дозированной физической нагрузкой для лечения пациентов с остеоартритом суставов кистей

Васильева Л.В., Евстратова Е.Ф., Сулова Е.Ю.

ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко»

Минздрава России, Воронеж

Россия, 394036, Воронеж, улица Студенческая, 10

Цель исследования — оценка эффективности и безопасности лечения остеоартрита (ОА) суставов кистей (СК) инъекционной формой (ИФ) хондроитина сульфата (ХС) в комбинации с дозированными физическими нагрузками (лечебная физкультура, ЛФК).

Пациенты и методы. Исследуемую группу составили 68 больных ОА СК, диагноз установлен в соответствии с критериями Американской коллегии ревматологов (American College of Rheumatology, ACR, 1991). Были выделены две группы пациентов: 1-я группа (основная), которую составили 36 женщин и 4 мужчины (средний возраст $62,2 \pm 3,4$ года), и 2-я группа (контрольная), в которую вошли 20 женщин и 8 мужчин (средний возраст $61,7 \pm 6,5$ года). Больным 1-й группы назначали лечение ИФ ХС (Хондрогард), 25 внутримышечных (в/м) инъекций на курс, и ЛФК под руководством инструктора. В первые 3–5 дней пациенты могли принимать нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). Больные 2-й группы получали курс магнитотерапии (переменное импульсное магнитное поле, воздействие на кисти рук 15–20 мин, всего 10 процедур). Они также могли использовать НПВП в первые 3–5 дней. В динамике анализировали выраженность боли в кистях рук по визуальной аналоговой шкале (ВАШ, мм) исходно, через 3 нед и через 3 мес после начала лечения.

Результаты и обсуждение. Динамика боли в суставах по ВАШ была статистически более значимой в 1-й группе, чем во 2-й: исходно — $69,1 \pm 2,83$ и $71,1 \pm 2,15$ мм, через 3 нед — $42,6 \pm 1,16$ и $57,14 \pm 1,96$ мм ($p < 0,05$), через 3 мес — $36,4 \pm 2,96$ и $62,8 \pm 3,26$ мм ($p < 0,001$). Аналогично отмечалось большее улучшение в 1-й группе по сравнению со 2-й по таким показателям, как уменьшение длительности утренней скованности в кистях и повышение силы сжатия кисти. Нежелательных реакций, потребовавших прерывания лечения или специальной терапии, не выявлено в обеих группах.

Заключение. Результаты исследования показали преимущество использования ИФ ХС в комбинации с ЛФК при лечении больных ОА СК по сравнению с применением магнитотерапии.

Ключевые слова: остеоартрит суставов кистей; хондроитина сульфат; лечебная физкультура.

Контакты: Елизавета Федоровна Евстратова; elizavet-evstratov@yandex.ru

Для ссылки: Васильева ЛВ, Евстратова ЕФ, Сулова ЕЮ. Применение инъекционной формы хондроитина сульфата в комбинации с дозированной физической нагрузкой для лечения пациентов с остеоартритом суставов кистей. Современная ревматология. 2020;14(3):79–83. DOI: 10.14412/1996-7012-2020-3-79-83

The use of injectable chondroitin sulfate in combination with dosed physical exercise for the treatment of patients with hand osteoarthritis

Vasilyeva L.V., Evstratova E.F., Suslova E.Yu.

N.N. Burdenko Voronezh State Medical University, Ministry of Health of Russia, Voronezh

10, Studenskaya St., Voronezh 394036, Russia

Objective: to evaluate the efficiency and the safety of treatment with injectable chondroitin sulfate (ICS) in combination with dosed physical exercise (exercise therapy (ET)) for hand osteoarthritis (HOA).

Patients and methods. A study group consisted of 68 patients with HOA; the diagnosis of which was established in accordance with the 1991 American College of Rheumatology (ACR) criteria. The investigators identified two groups: 1) 36 women and 4 men; mean age, 62.2 ± 3.4 years (a study group); 2) 20 women and 8 men; mean age, 61.7 ± 6.5 years (a control group). Group 1 patients received treatment with 25 intramuscular ICS (Chondroguard) injections per cycle and underwent ET under the guidance of a trainer. In the first 3–5 days, the patients could take nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). Group 2 patients were prescribed a magnetic therapy cycle (alternating pulsed magnetic field, 15–20-minute hand exposure, a total of 10 sessions). They could also take NSAIDs within the first 3–5 days. A visual analogue scale (VAS, mm) was used to analyze hand pain severity over time: at baseline, at 3 weeks, and at 3 months after the start of treatment.

Results and discussion. The dynamics of VAS joint pain was statistically more significant in Group 1 than in Group 2: 69.1 ± 2.83 and 71.1 ± 2.15 mm at baseline; 42.6 ± 1.16 and 57.14 ± 1.96 mm at 3 weeks ($p < 0.05$), and 36.4 ± 2.96 and 62.8 ± 3.26 mm at 3 months ($p < 0.001$). Similarly, Group 1 versus Group 2 showed a greater improvement in indicators, such as a decrease in the duration of morning stiffness in the hands and an increase in their grip strength. No adverse reactions requiring discontinuation of treatment or special therapy were noted in both groups.

Conclusion. The investigation showed the advantage of ICS used in combination with ET over magnetotherapy in the treatment of patients with HOA.

Keywords: hand osteoarthritis; chondroitin sulfate; exercise therapy.

Contact: Elizaveta Fedorovna Evstratova; elizavet-evstratov@yandex.ru

For reference: Vasilyeva LV, Evstratova EF, Suslova EYu. The use of injectable chondroitin sulfate in combination with dosed physical exercise for the treatment of patients with hand osteoarthritis. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2020;14(3):79–83.

DOI: 10.14412/1996-7012-2020-3-79-83

Остеоартрит (ОА) — наиболее распространенное заболевание суставов, с которым связаны хроническая боль, существенное ухудшение качества жизни и функциональной активности [1, 2]. ОА ассоциируется с повышенным риском летальных исходов от сердечно-сосудистых заболеваний [1, 2]. Клиническая картина ОА вариабельна, что создает значительные трудности при разработке эффективных схем лечения [1, 2]. Серьезные проблемы возникают при лечении ОА суставов кистей (СК). При этой форме ОА наибольшие страдания причиняют выраженная боль и скованность в пораженных суставах, что значительно ограничивает трудовую и повседневную деятельность пациентов, нередко приводя к инвалидизации [3, 4].

Оптимизация использования имеющихся лекарственных препаратов, комбинация фармакотерапии, немедикаментозных методов лечения и медицинской реабилитации позволяют уменьшить основные симптомы заболевания и улучшить функциональные возможности кисти при ОА [4–6]. Широко применяемые для лечения ОА симптоматические препараты замедленного действия, такие как хондроитина сульфат (ХС) и глюкозамина сульфат, обладают обезболивающими и структурно-модифицирующими эффектами при ОА [3, 4]. Не менее актуально применение при ОА суставов кистей лечебной физкультуры (ЛФК). Умеренные силовые нагрузки укрепляют околоуставные мышцы и связки, способствуют уменьшению боли, скованности и тугоподвижности суставов [4, 7].

В нашей стране одним из наиболее популярных симптоматических средств замедленного действия является инъекционная форма (ИФ) ХС, эффективность которой показана при ОА крупных суставов и боли в спине [8]. Однако специальных исследований лечебного потенциала ИФ ХС при ОА СК до настоящего времени не проводилось.

Цель настоящего исследования — оценка эффективности и безопасности лечения ОА СК комбинацией ИФ ХС и ЛФК.

Пациенты и методы. Исследуемую группу составили 68 больных ОА СК (средний возраст $61,9 \pm 4,5$ года, 82,4% женщин и 17,6% мужчин). Диагноз был установлен на основании принятых Ассоциацией ревматологов России (АРР) критериев Американской коллегии ревматологов (American College of Rheumatology, ACR, 1991).

Критерии включения в исследование: возраст ≥ 18 лет; выраженная боль в пораженных суставах ≥ 50 мм по визуальной аналоговой шкале (ВАШ, 0–100 мм); наличие рентгенологических признаков ОА СК (I–II стадия по Kellgren–Lawrence), длительность заболевания не более 5 лет.

Критерии исключения: наличие признаков системных воспалительных ревматических заболеваний; наличие выраженного синовита суставов кистей, требующего локального введения глюкокортикоидов; противопоказания для назначения препаратов, планируемых для использования в исследовании; тяжелая функциональная недостаточность или коморбидные заболевания, ограничивающие плановые визиты больных.

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Были выделены две группы пациентов: 1-я группа (основная), которую составили 36 женщин и 4 мужчины (средний возраст $62,2 \pm 3,4$ года) и 2-я группа (контрольная), в которую вошли 20 женщин и 8 мужчин (средний возраст $61,7 \pm 6,5$ года). Больные 1-й группы получали ИФ ХС (Хондрогад): первые три инъекции внутримышечно (в/м) через день по 1 мл, при хорошей переносимости, начиная с 4-й инъекции, — по 2 мл в/м через день, всего на курс 25 в/м инъекций. В течение первых 3–5 дней пациенты могли использовать нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). После уменьшения боли в суставах им назначали курс ЛФК в условиях реабилитационного центра. Занятия были ежедневными, по 10–15 мин, под наблюдением методиста лечебной физкультуры. Было рекомендовано выполнять упражнения 2 раза в день, длительность физической нагрузки в течение дня составляла 30–40 мин. На первом этапе больные проводили ритмическое покачивание кистями, чередуя их напряжение и расслабление. На 5–7-й день занятий нагрузку увеличивали за счет комплексных упражнений. Пациенты 2-й группы получали лечение с применением магнитотерапии (использовалось серийное изделие медицинского назначения, создающее переменное импульсное магнитное поле). Воздействие осуществлялось на область пораженных суставов ежедневно по 15–20 мин, всего 10 процедур. Пациенты 2-й группы также могли принимать в первые 3–5 дней НПВП для уменьшения выраженной боли.

Основным критерием оценки эффективности терапии была динамика боли при движении в области пораженных суставов по ВАШ. Также определяли субъективное ощущение локальной утренней скованности (ее длительность, в мин) и силу сжатия кисти (в кг). Для оценки силы сжатия кисти использовали стандартную методику кистевой динамометрии, которая предполагает трехкратное сжатие динамометра пальцами кистей рук с максимальными напряжением мышц и быстротой в течение 2–3 с. Отмеченное после этого положение стрелки индикатора соответствует силе кисти испытуемого [9, 10]. Все клинические показатели анализировали до, через 3 нед и через 3 мес после начала лечения.

Сравнительный анализ результатов лечения в группах проводили с помощью программы Statistika 6. Все переменные значения представлены в виде $M \pm \sigma$. Для сравнения различий количественных средних значений был использован t-тест Стьюдента. Различия полученных результатов считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты. Как показало наше исследование, результаты лечения в 1-й группе оказались достоверно лучше, чем во 2-й. Так, динамика выраженности боли в суставах кистей через 3 нед лечения была статистически значимо выше в 1-й группе по сравнению со 2-й ($p < 0,05$). В дальнейшем (к 3-му месяцу наблюдения) эффект терапии в 1-й группе продолжал нарастать, в то время как во 2-й группе после прекраще-

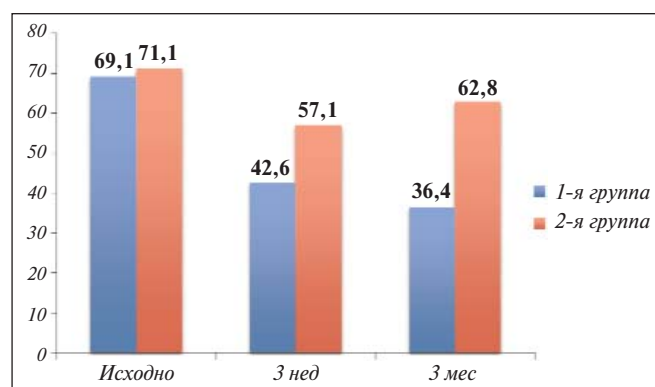


Рис. 1. Динамика боли в СК у пациентов 1-й и 2-й групп по ВАШ, мм

Fig. 1. Joint pain dynamics (by VAS, mm) in Groups 1 and 2 patients

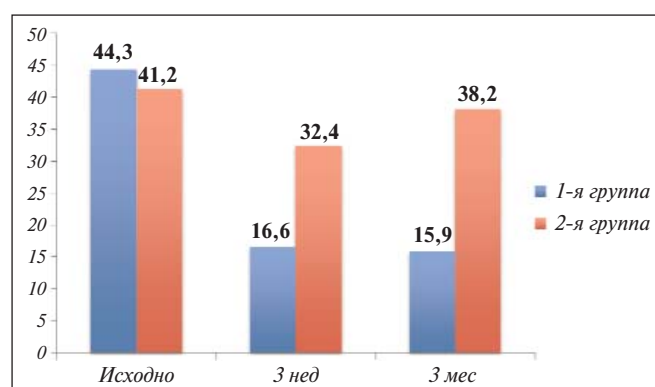


Рис. 2. Динамика продолжительности утренней скованности в кистях у пациентов 1-й и 2-й групп, мин

Fig. 2. Changes in the duration of morning hand stiffness in Groups 1 and 2 patients, min

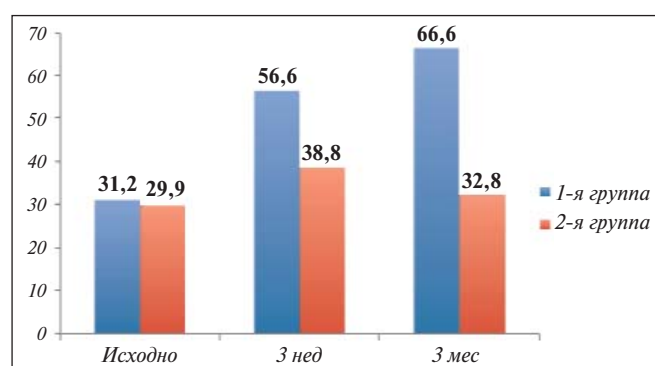


Рис. 3. Динамика силы сжатия кисти у пациентов 1-й и 2-й групп, кг

Fig. 3. Changes in hand grip strength in Groups 1 and 2 patients, kg

ния курса магнитотерапии выраженность боли практически вернулась к исходному уровню ($p < 0,001$; рис. 1).

Аналогичный результат отмечался в отношении локальной утренней скованности. Уменьшение ее продолжительности оказалось более значимым в 1-й группе через 3 нед и далее нарастало к 3-му месяцу наблюдения. Во 2-й группе

через 3 нед продолжительность утренней скованности уменьшилась, но после прекращения лечения фактически вернулась к прежним показателям. И через 3 нед, и через 3 мес наблюдения различия были статистически значимо выше в 1-й группе ($p < 0,05$; $p < 0,001$; рис. 2).

Кистевая динамометрия показала нарастание силы сжатия кисти у больных 1-й и 2-й групп через 3 нед терапии. К 3-му месяцу этот показатель продолжал нарастать у больных 1-й группы и снизился у больных 2-й группы. Через 3 нед и 3 мес наблюдения различие между силой сжатия кисти было значимо выше в 1-й группе ($p < 0,05$; $p < 0,001$; рис. 3).

Переносимость терапии в обеих группах была хорошей, не наблюдалось серьезных нежелательных реакций, потребовавших прерывания лечения или дополнительных назначений.

Обсуждение. Полученные в настоящем исследовании данные подтверждают эффективность симптоматического препарата замедленного действия — ХС — у пациентов с ОА СК. Применение ИФ ХС позволило добиться быстрого и стойкого уменьшения боли и улучшения функции пораженных суставов кистей. Очень важно, что комбинация ИФ ХС и ЛФК обеспечила длительный и нарастающий терапевтический эффект, который сохранялся и после завершения курса лечения. Полученные нами результаты согласуются с данным ряда российских и зарубежных клинических исследований, демонстрирующих хороший анальгетический и структурно-модифицирующий эффект ХС при ОА [4, 11, 12]. Так, в работе С. Gabau и соавт. [11], в которой 162 пациента с ОА СК в течение 6 мес получали ХС 800 мг/сут или плацебо. Активная терапия обеспечила более значимое уменьшение суставной боли и улучшение функции пораженных суставов, чем плацебо ($p = 0,016$ и $p = 0,008$ соответственно). Следует отметить, что использование ХС при лечении ОА СК рекомендуется экспертами APP, ACR и Европейской антиревматической лиги (European League Against Rheumatism, EULAR) [4, 13, 14].

Хороший результат настоящего исследования может быть связан с применением ИФ Хондрогарда — препарата, эффективность и безопасность которого подтверждены длительным использованием в российской медицинской практике. Он представляет собой высокоочищенный экстракт ХС CS-BIOACTIVE© «Биоиберика С.А.У.» (Испания), полученный в условиях постоянного фармацевтического контроля молекулярного состава субстанции [8]. При этом, по мнению ряда экспертов, ИФ ХС имеет преимущество перед пероральным приемом, поскольку позволяет повысить биодоступность и ускорить наступление симптоматического действия препарата [8]. Недавно был опубликован методический обзор 17 российских исследований ИФ ХС, показавших его высокий терапевтический потенциал и весьма благоприятный профиль безопасности [8].

Проведенное нами исследование — одно из первых, в которых изучалась эффективность ИФ ХС при ОА СК, что определяет актуальность и важность его результатов. Несомненно, что высокая эффективность терапии в основной группе, помимо применения ИФ ХС, была связана с дополнительным назначением ЛФК. Физические упражнения, повышающие мышечную силу и способствующие улучшению функции пораженных суставов, занимают важное место в лечении ОА СК. И хотя уровень доказательности эффекта ЛФК при этой форме ОА относительно невысок, данный

вид немедикаментозного лечения представлен в рекомендациях APP, ACR и EULAR [4, 13, 14]. Результаты метаанализа 7 исследований, проведенного в системе Cochrane N. Østeras и соавт. [15], свидетельствуют о том, что упражнения обеспечивали умеренно выраженное снижение интенсивности боли при ОА СК: стандартизированное различие средних $-0,27$ (95% доверительный интервал от $-0,47$ до $-0,07$).

Существенно более скромные результаты лечения в контрольной группе объясняются тем, что здесь в качестве основного метода был использован короткий курс магнитотерапии. Этот вид физиотерапии обладает доказанным анальгетическим эффектом, ускоряет репаративные процессы и улучшает функцию пораженных суставов. Однако, по данным серии клинических исследований, кратковременный курс магнитотерапии обеспечивает лишь времен-

ное улучшение [16]. Кроме того, пациенты 2-й группы не получали симптоматические препараты замедленного действия. После кратковременного улучшения у них отмечалось ухудшение состояния, что еще раз подтверждает принципиальное положение, которое определено экспертами по лечению ОА: применение симптоматических препаратов замедленного действия (таких как ХС) следует рассматривать как обязательный компонент комплексной терапии этого заболевания.

Заключение. Результаты нашего исследования показали хорошую эффективность и безопасность комбинированной терапии ИФ ХС и ЛФК у пациентов с ОА СК. Полученные данные позволяют рекомендовать использование представленной схемы лечения при ведении пациентов с ОА СК в амбулаторных условиях.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Алексеева ЛИ, Таскина ЕА, Кашеварова НГ. Остеоартрит: эпидемиология, классификация, факторы риска и прогрессирования, клиника, диагностика, лечение. Современная ревматология. 2019;13(2):9-21. [Aleksееva 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]
- Петрунько ИЛ, Меньшикова ЛВ, Сергеева НВ, Черкасова АА. Нозологическая структура инвалидности при остеоартрите в Иркутской области. Научно-практическая ревматология. 2018;56(2):202-7. [Petrunko IL, Men'shikova LV, Sergeeva NV, Cherkasova AA. THE Nosological pattern of disability in osteoarthritis in the Irkutsk region. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(2):202-7. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2018-202-207]
- Шостак НА, Правдюк НГ, Лиля АМ, Громова ОА. Остеоартрит суставов кистей: патогенез, диагностика, подходы к терапии. Современная ревматология. 2019;13(4):130-136. [Shostak NA, Pravdyuk NG, Lila AM, Gromova OA. Hand osteoarthritis: pathogenesis, diagnosis, and approaches to therapy. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2019;13(4):130-6. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2019-4-130-136]
- Лиля АМ, Алексеева ЛИ, Таскина ЕА, Кашеварова НГ. Обновленные рекомендации по ведению пациентов с остеоартритом суставов кистей. Русский медицинский журнал. 2020;(7):2-8. [Lila AM, Alekseeva LI, Taskina EA, Kashevarova NG. Updated recommendations for the management of patients with osteoarthritis of the joints of the hands. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2020;(7):2-8. (In Russ.)].
- Васильева ЛВ, Евстратова ЕФ, Никитин АВ, Бурдина НС. Исследование эффективности воздействия различных лекарственных форм и схем патогенетической терапии на боль в спине и суставах у коморбидных больных остеоартритом. Consilium Medicum. 2019;21(2):69-73. [Vasil'eva LV, Evstratova EF, Nikitin AV, Burdina NS. A study of the effectiveness of different formulations and schemes of pathogenetic therapy on back pain and joints have co-morbid patients with osteoarthritis. *Consilium Medicum*. 2019;21(2):69-73. (In Russ.)].
- Васильева ЛВ, Евстратова ЕФ, Никитин АВ, Никитин ВА. Лечение остеоартрита у больных хронической обструктивной болезнью легких. Врач. 2018;29(11):79-81. [Vasil'eva LV, Evstratova EF, Nikitin AV, Nikitin VA. Treatment of osteoarthritis in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Vrach*. 2018;29(11):79-81. (In Russ.)].
- Куликов АГ, Макарова ИН, Ягодина ИИ, Ярустовская ОВ. Остеоартроз: принципы и тактика использования средств лечебной физкультуры. Физиотерапия, бальнеология и реабилитация. 2016;15(6):328-31. [Kulikov AG, Makarova IN, Yagodina II, Yarustovskaya OV. Osteoarthritis: the principles and tactics of use of means of physical therapy. *Fizioterapiya, bal'neologiya i reabilitatsiya*. 2016;15(6):328-31. (In Russ.)].
- Каратеев АЕ, Лиля АМ. Российский опыт применения инъекционных форм хондроитина сульфата и глюкозамина сульфата: обзор клинических исследований. Современная ревматология. 2018;12(1):33-40. [Karateev AE, Lila AM. Russian experience with injectable chondroitin sulfate and glucosamine sulfate: a review of clinical trials. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2018;12(1):33-40. (In Russ.)].
- Хлызова ИВ, Смирнова ЛМ, Гаевская ОЭ. Инструментальная оценка функции кистевого захвата. Медико-социальная экспертиза и реабилитация. 2013;(1):38-43. [Khlyzova IV, Smirnova LM, Gaevskaya OE. Instrumental evaluation of the hand grip function. *Mediko-sotsial'naya ekspertiza i reabilitatsiya*. 2013;(1):38-43. (In Russ.)].
- Турушева АВ, Фролова ЕВ, Дегриз ЯМ. Расчет возрастных норм результатов кистевой динамометрии для здоровых людей старше 65 лет в северо-западном регионе России: результаты проспективного когортного исследования «Хрусталь». Российский семейный врач. 2017;21(4):29-35. [Turusheva AV, Frolova EV, Degriz YaM. Calculation of age norms of hand dynamometry results for healthy people over 65 years of age in the North-Western region of Russia: results of a prospective cohort study «Crystal». *Rossiiskii semeinyi vrach*. 2017;21(4):29-35. (In Russ.)].
- Gabay C, Medinger-Sadowski C, Gascon D, et al. Symptomatic effects of chondroitin 4 and chondroitin 6 sulfate on hand osteoarthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial at a single center. *Arthritis Rheum*. 2011 Nov; 63(11):3383-91. doi: 10.1002/art.30574.
- Verbruggen G, Goemaere S, Veys EM. Systems to assess the progression of finger joint osteoarthritis and the effects of disease modifying osteoarthritis drugs. *Clin Rheumatol*. 2002 Jun;21(3):231-43. doi: 10.1007/s10067-002-8290-7.
- Kloppenborg M, Kroon FP, Blanco FJ, et al. 2018 update of the EULAR recommendations for the management of hand osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2019 Jan;78(1):16-24. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-213826. Epub 2018 Aug 28.
- 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.

15. Østeras N, Kjekken I, Smedslund G, et al. Exercise for hand osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Jan 31;1(1):

CD010388. doi: 10.1002/14651858.CD010388.pub2.

16. Каратеев АЕ, Сухарева МВ, Лиля АМ. Медицинская реабилитация в комплексном лечении ревматических заболеваний: обзор данных литературы. Научно-практическая ревматология. 2019;57(5):584-96. [Karateev AE, Sukhareva MV, Lila AM.

Medical rehabilitation in the combination treatment of rheumatic diseases: a review. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2019; 57(5):584-96. (In Russ.)). doi: 10.14412/1995-4484-2019-584-596

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
7.06.2020/5.08.2020/8.08.2020

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья опубликована при поддержке компании ЗАО «ФармФирма «Сотекс». В статье выражена позиция авторов, которая может отличаться от позиции компании ЗАО «ФармФирма «Сотекс». Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

Conflict of Interest Statement Publication of this article has been supported by Sotex PharmFirma. The article expresses the position of the authors, which may differ from that of Sotex PharmFirma. 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.

Васильева Л.В. <https://orcid.org/0000-0002-9900-556X>
Евстратова Е.Ф. <https://orcid.org/0000-0001-9343-6222>

Состояние минеральной плотности кости у пациентов с ишемической болезнью сердца и саркопенией

Григорьева И.И.¹, Раскина Т.А.¹, Летаева М.В.¹, Иванов В.И.¹, Масенко В.Л.²

¹ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России, Кемерово;

²ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» Минобрнауки России, Кемерово

¹Россия, 650029, Кемерово, ул. Ворошилова, 22а; ²Россия, 650002, Кемерово, Сосновый бульвар, 6

Цель исследования — оценка взаимосвязи показателей минеральной плотности кости (МПК) с состоянием мышечного аппарата у пациентов мужского пола с ишемической болезнью сердца (ИБС).

Пациенты и методы. В исследование включено 79 мужчин с установленным диагнозом ИБС, верифицированным методом коронарной ангиографии (медиана возраста 63 [57; 66] года).

Мышечную массу оценивали методом мультиспиральной компьютерной томографии с определением площади (в см²) мышечной ткани аксиального среза на уровне тела L_{III}. Мышечную силу измеряли с помощью механического кистевого динамометра. Мышечную функцию исследовали с использованием краткой батареи тестов физического функционирования (SPPB). МПК оценивали методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии в шейке и проксимальном отделе бедра в целом и в поясничном отделе позвоночника.

Для сравнительного анализа больные были разделены на три группы (EWGSOP, 2010). В 1-ю группу вошел 31 больной без саркопении, во 2-ю — 21 пациент с пресаркопенией и в 3-ю — 27 больных с саркопенией.

Результаты и обсуждение. Остеопенический синдром был диагностирован у 34 (43%) пациентов: остеопения — у 31 (39%) и остеопороз — у 3 (4%). Нормальные показатели МПК отмечены у 45 (57%) мужчин. Распространенность остеопенического синдрома у больных с саркопенией была значимо выше по сравнению с пациентами с пресаркопенией ($p=0,050$) и сопоставима с таковой у мужчин без саркопении ($p>0,050$).

Величина МПК у больных с саркопенией в шейке и проксимальном отделе бедра в целом была значимо ниже, чем у пациентов без саркопении и с пресаркопенией ($p<0,050$). Установлена прямая корреляция между величиной МПК и характеристиками мышечной массы и мышечной силы. Согласно результатам регрессионного анализа, значимое прямое влияние на МПК шейки и проксимального отдела бедра в целом оказывала общая площадь скелетной мускулатуры на уровне L_{III} и обратное — скорость ходьбы.

Заключение. Взаимосвязь характеристик мышечного аппарата и состояния МПК требует дальнейших исследований.

Ключевые слова: минеральная плотность кости; саркопения; ишемическая болезнь сердца; мужской пол.

Контакты: Татьяна Алексеевна Раскина; rassib@mail.ru

Для ссылки: Григорьева ИИ, Раскина ТА, Летаева МВ и др. Состояние минеральной плотности кости у пациентов с ишемической болезнью сердца и саркопенией. Современная ревматология. 2020;14(3):84–90. DOI: 10.14412/1996-7012-2020-3-84-90

Bone mineral density in patients with coronary artery disease and sarcopenia

Grigorieva I.I.¹, Raskina T.A.¹, Letaeva M.V.¹, Ivanov V.I.¹, Masenko V.L.²

¹Kemerovo State Medical University, Ministry of Health of Russia, Kemerovo; ²Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Ministry of Education and Science of Russia, Kemerovo

¹22a, Voroshilov St., Kemerovo 650029, Russia; ²6, Sosnovyi Boulevard, Kemerovo 650002, Russia

Objective: to assess the relationship between bone mineral density (BMD) and the muscular apparatus in male patients with coronary heart disease (CHD).

Patients and methods. The investigation enrolled 79 male patients (median age, 63 [57; 66] years) with an established diagnosis of CHD verified by coronary angiography.

Muscle mass was assessed by multispiral computed tomography, by determining the axial muscle tissue area (cm²) at the level of L_{III}. Muscle strength was measured with a wrist dynamometer. Muscle function was examined using the tests of the Short Physical Performance Battery (SPPB). BMD at the neck and proximal femur as a whole and at the lumbar spine was measured by dual energy X-ray absorptiometry.

For comparative analysis, the patients were divided into three groups (EWGSOP, 2010). Group 1 included 31 patients without sarcopenia; Group 2 consisted of 21 patients with presarcopenia; and Group 3 comprised 27 patients with sarcopenia.

Results and discussion. Osteopenic syndrome was diagnosed in 34 (43%) patients: osteopenia and osteoporosis in 31 (39%) and 3 (4%) patients, respectively. Normal BMD values were observed in 45 (57%) men. The prevalence of osteopenic syndrome was significantly higher in the patients with sarcopenia than in those with presarcopenia ($p=0.050$) and was comparable to that in men without sarcopenia ($p>0.050$).

BMD at the neck and proximal femur as a whole was significantly lower in the patients with sarcopenia than in those without sarcopenia or with presarcopenia ($p<0.050$). There was a direct correlation between BMD and the characteristics of muscle mass and muscle strength. Regression analysis showed that the total skeletal muscle area at the level of L_{III} had a significant direct impact on BMD at the neck and proximal femur as a whole, and the reverse — walking speed.

Conclusion. The relationship between the characteristics of the muscular apparatus and BMD requires further investigation.

Keywords: bone mineral density; sarcopenia; coronary heart disease; male gender.

Contact: Tatiana Alekseevna Raskina; rassib@mail.ru

For reference: Grigorieva II, Raskina TA, Letaeva MV, et al. Bone mineral density in patients with coronary artery disease and sarcopenia. Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal. 2020;14(3):84–90. DOI: 10.14412/1996-7012-2020-3-84-90

Современное общество характеризуется увеличением доли пожилых людей в общей численности населения, что оказывает существенное влияние на разные аспекты его жизни, в том числе и на здравоохранение. Важнейшими особенностями пожилых пациентов являются высокий уровень коморбидности, преимущественно хроническое течение заболеваний, наличие инволюционных функциональных и морфологических изменений со стороны разных органов и систем. В последние годы все больше исследований, касающихся здоровья пожилых людей, направлено на изучение у них потери массы и силы скелетной мускулатуры и ее влияния на продолжительность жизни. Саркопения — синдром, характеризующийся прогрессирующей потерей мышечной массы, силы и функции [1, 2]. Значимость саркопении в клинической практике обусловлена тем, что это состояние сопровождается высоким риском таких неблагоприятных исходов, как нетрудоспособность, низкое качество жизни и смерть. По данным экспертов Американского центра по контролю и профилактике заболеваний (Centers for Disease Control and Prevention, CDC), саркопения признана одним из пяти основных факторов риска заболеваемости и смертности людей старше 65 лет [1–3].

В настоящее время определение синдрома саркопении вышло за границы преимущественно гериатрических проблем. Большинство современных исследователей выделяют фенотипы саркопении в зависимости от нарушений композиционного состава тела (остеосаркопении, саркопеническое ожирение, остеосаркопеническое ожирение) [1, 4]. Так, наиболее часто в клинической практике встречается снижение массы скелетной мускулатуры в сочетании со снижением костной массы.

Вместе с тем саркопения является сложным поликомпонентным синдромом, а влияние каждого из его элементов на состояние минеральной плотности кости (МПК) является предметом дискуссий. Большинство опубликованных работ посвящено изменениям мышечной массы, силы и функции у женщин в постменопаузе в аспекте их влияния на МПК [5–8], тогда как исследований взаимосвязи мышечного аппарата и МПК у мужчин явно недостаточно [9–15]. Имеются данные о том, что у мужчин костная масса более тесно связана с мышечной массой, чем у женщин [16, 17]. В ряде работ установлена связь между показателями мышечной силы и МПК независимо от гендерной принадлежности [18, 19].

В отечественной литературе отсутствуют работы, в которых анализируется состояние МПК у больных мужского пола с кардиоваскулярной патологией и саркопенией, что обуславливает актуальность настоящего исследования.

Цель работы — оценка взаимосвязи МПК с состоянием мышечного аппарата у пациентов мужского пола с ишемической болезнью сердца (ИБС).

Пациенты и методы. Работа выполнена на клинических базах ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» и ГБУЗ Кемеровской области «Областной клинический госпиталь для ветеранов войн». Исследование было одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» и проводилось в соответствии с требованиями Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации об этических принципах проведения медицинских исследований с участием человека в качестве субъекта (с изменениями от 2013 г.).

Все участники до начала исследования подписали информированное согласие.

Дизайн исследования — одноцентровое когортное. Набор больных проводили одновременно в сплошном порядке с учетом критериев включения/исключения.

Критерии включения: мужчины в возрасте 50–85 лет на момент подписания информированного согласия; установленный диагноз ИБС, верифицированный методом коронарной ангиографии; нормальный уровень тестостерона в сыворотке крови.

Критерии исключения: возраст старше 80 лет; наличие заболеваний, влияющих на метаболизм костной ткани, таких как паранеопластические процессы и солидные опухоли, системные заболевания соединительной ткани, гиперкортицизм, декомпенсированные заболевания щитовидной и паращитовидных желез, гипогонадизм, синдром мальабсорбции, частичная или тотальная гастрэктомия, хроническая обструктивная болезнь легких тяжелой степени, сахарный диабет (СД) 1-го типа, хроническая болезнь почек IV–V стадии (по классификации Национального почечного фонда США, 2002) или расчетная скорость клубочковой фильтрации <30 мл/мин, алкоголизм, длительная иммобилизация; наличие состояний, негативно отражающихся на мышечной функции и силе конечностей, в том числе хронической ишемии нижних конечностей III и IV стадии (по классификации А.В. Покровского, 1979), остеоартрита коленных и тазобедренных суставов III и IV рентгенологических стадий, неврологических заболеваний со значительным и стойким функциональным дефицитом; прием любых глюкокортикоидов >3 мес; IV функциональный класс (ФК) стенокардии напряжения (по классификации Канадской ассоциации кардиологов, 1976); IV ФК хронической сердечной недостаточности (ХСН, по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца — New York Heart Association, NYHA); отказ больного от участия в исследовании.

Диагностика саркопении проводилась на основании рекомендаций Европейской рабочей группы по изучению саркопении у пожилых людей (European Working Group on Sarcopenia in Older People, EWGSOP) 2010 г. [2] с определением трех параметров: мышечной силы, мышечной массы и мышечной функции. У больных со снижением исключительно мышечной массы устанавливали пресаркопению; при снижении мышечной силы в сочетании со снижением мышечной массы — саркопению.

Мышечную массу оценивали с помощью мультиспиральной компьютерной томографии на 64-срезовом компьютерном томографе Somatom Sensation 64 (Siemens AG Medical Solution, ФРГ). Определяли площадь мышечной ткани (в см²) на аксиальном срезе, выполненном на уровне тела L_{III}. После выделения всех поперечнополосатых мышц на срезе их общую площадь рассчитывали автоматически с помощью программного обеспечения компьютерного томографа. Для оценки состояния мышечной массы использовали стандартизированный показатель — «скелетно-мышечный индекс» (СМИ, см²/м²), представляющий собой отношение площади скелетной мускулатуры на уровне тела L_{III} (в см²) к квадрату роста пациента (в м²).

Мышечную силу определяли с помощью механического кистевого динамометра. На каждой руке выполняли по два измерения, фиксировали лучший результат. Пороговым зна-

чением, согласно EWGSOP [1, 2], считали результат <27 кг.

Мышечную функцию исследовали с помощью краткой батареи тестов физического функционирования (Short Physical Performance Battery, SPPB). По итогам теста вычисляли сумму баллов за каждый из разделов в зависимости от качества выполнения заданий (максимально 12). Снижением мышечной функции считали итоговый результат ≤8 баллов.

Состояние костной ткани определяли в трех стандартных локализациях (шейка бедра, проксимальный отдел бедра в целом и поясничный отдел позвоночника) на рентгеновском двухэнергетическом костном денситометре Lunar Prodigy Primo (США). Согласно рекомендациям международного общества по клинической денситометрии (International Society for Clinical Densitometry, ISCD) [3] и Российским клиническим рекомендациям по диагностике и лечению остеопороза [20], при оценке результатов денситометрии учитывали наименьшее значение Т-критерия в исследуемых точках скелета. Полученные данные интерпретировали следующим образом:

– нормальные показатели МПК – снижение Т-критерия на ≤1 стандартное отклонение (СО) от референсного значения пиковой костной массы;

– остеопения (ОПе) – снижение Т-критерия на 1–2,5 СО;

– остеопороз (ОП) – снижение Т-критерия >2,5 СО.

В исследование включено 79 больных мужского пола с установленным диагнозом ИБС, верифицированным методом коронарной ангиографии. Медиана возраста пациентов составила 63 [57; 66] года, при этом 73,3% пациентов были в возрасте 55–69 лет. Все мужчины относились к белой (европеоидной) расе.

У большинства пациентов (72,2%) диагностирован 2-й ФК тяжести стабильной стенокардии напряжения. У 10 (12,7%) больных клинической картины стенокардии не установлено, количество лиц с 1-м и 3-м ФК было одинаковым (по 7,6% соответственно). У 53 (67,1%) пациентов была ХСН I стадии, у 26 (32,9%) – II стадии. У большинства пациентов имелась ХСН 2-го ФК (96,2%).

Диагноз артериальной гипертензии (АГ) устанавливали в соответствии с Европейскими рекомендациями по АГ (2018). АГ верифицирована у абсолютного большинства пациентов – 74 (93,7%). Инфаркт миокарда (ИМ), перенесли 49 (62,0%) пациентов, чрескостное коронарное вмешательство (ЧКВ) со стентированием коронарных артерий – 22 (27,8%). Острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) и транзиторная ишемическая атака (ТИА) давностью более 12 мес зафиксированы в 6 (7,6%) и 1 (1,3%) случаях соответственно. СД 2-го типа (неосложненного течения, не требовавшего применения инсулина) страдали 14 (17,7%) пациентов. Общая характеристика участников исследования представлена в таблице.

Клиническая характеристика пациентов (n=79)
Clinical characteristics of patients (n=79)

Показатель	Количество пациентов	
	абс.	%
Стенокардия:		
нет	10	12,7
1-й ФК	6	7,6
2-й ФК	57	72,2
3-й ФК	6	7,6
ХСН:		
1-й ФК	3	3,8
2-й ФК	76	96,2
3-й ФК	0	0
I стадия	53	67,1
II стадия	26	32,9
Перенесенный ИМ	49	62
Перенесенное ЧКВ	22	27,8
Хроническая ишемия нижних конечностей	7	8,9
АГ	74	93,7
Перенесенное ОНМК	6	7,6
Перенесенная ТИА	1	1,3
СД 2-го типа	14	17,7
Нарушение толерантности к глюкозе	9	11,4

Статистический анализ. Ввиду отсутствия пилотных исследований размер выборки был установлен эмпирически.

Статистический анализ проводили с помощью программного пакета Statistica версии 6.1.478.0 для Windows (StatSoft Inc., США). Практические расчеты и теоретическое обоснование применяемых статистических методов осуществлялось согласно актуальным руководствам по медицинской статистике.

Результаты описания количественных признаков представлены в виде медианы и интерквартильного интервала (Me [25-й; 75-й перцентили]). Для показателей, характеризующих качественные признаки, указывались абсолютные и/или относительные (в %) величины.

Для оценки значимости различий между группами по количественным показателям использовали критерий Краскала–Уоллиса, при попарном сравнении – критерий Манна–Уитни. Для выявления различий между группами по качественным признакам применяли двусторонний точный критерий Фишера или χ^2 Пирсона; в случаях множественного сравнения при расчете статистической значимости – скорректированное значение p-value. Взаимосвязи признаков устанавливали с помощью корреляционного анализа Спирмена и множественной линейной регрессии. Пороговое значение статистической значимости нулевой гипотезы составило 0,05.

Результаты. Для сравнительного анализа состояния МПК в исследуемых областях все больные с ИБС были разделены на три группы в зависимости от состояния мышечного аппарата (EWGSOP, 2010 [2]): 1-я группа включала 31 больного без саркопении (показатели мышечной массы,

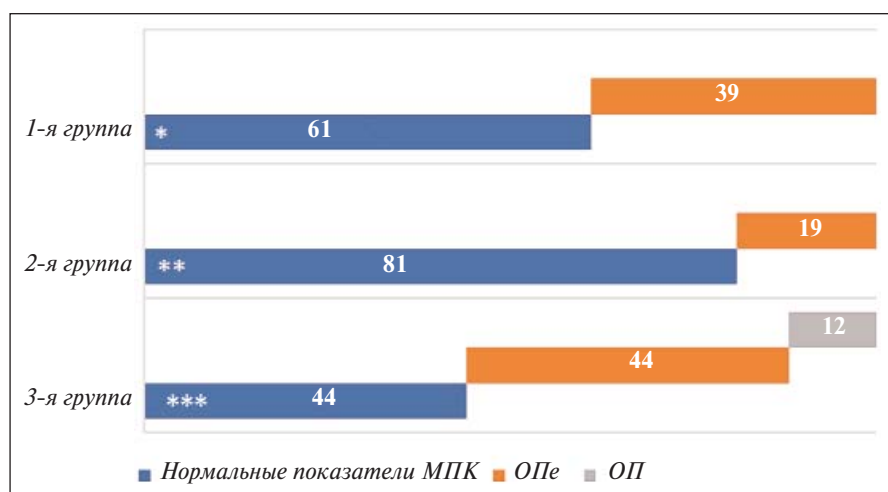


Рис. 1. Частота остеопенического синдрома у больных с ИБС в зависимости от состояния мышечного аппарата (n=79). * — $p=0,114$ при сравнении 1-й и 2-й групп; ** — $p=0,200$ при сравнении 1-й и 3-й групп; *** — $p=0,050$ при сравнении 2-й и 3-й групп

Fig. 1. The incidence of osteopenic syndrome in patients with CHD according to the muscular apparatus (n=79). * $p=0,114$ when comparing Groups 1 and 2; ** $p=0,200$ when comparing Groups 1 and 3; *** $p=0,050$ when comparing Groups 2 and 3

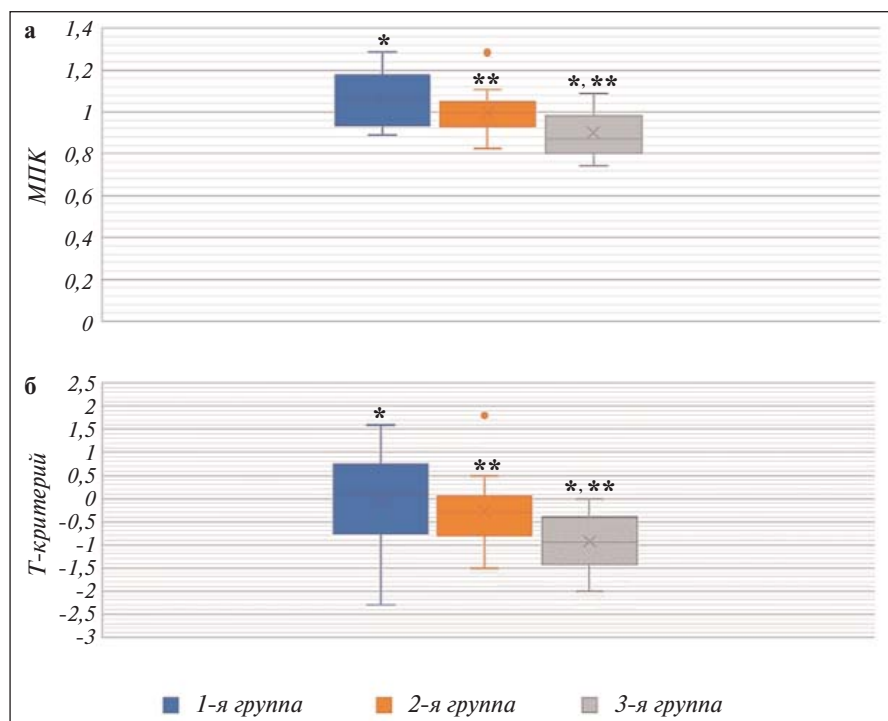


Рис. 2. Средние показатели МПК (а) и Т-критерия (б) в шейке бедра у больных с ИБС в зависимости от состояния мышечного аппарата (Me [25-й; 75-й перцентили], min, max). * — $p=0,009$ при сравнении 1-й и 3-й групп, ** — $p=0,027$ при сравнении 2-й и 3-й групп (а); * — $p=0,013$ при сравнении 1-й и 3-й групп, * — $p=0,024$ при сравнении 2-й и 3-й групп (б)

Fig. 2. Mean femoral neck BMD (a) and T score (b) in patients with CHD according to the muscular apparatus (Me [25th; 75th percentile], min, max). * $p=0,009$ when comparing Groups 1 and 3, ** $p=0,027$ when comparing Groups 2 and 3 (a); * $p=0,013$ when comparing Groups 1 and 3, * — $p=0,024$ when comparing Groups 2 and 3 (b)

нормальных показателей мышечной силы и функции) и 3-я группа — 27 больных с саркопенией (снижение мышечной массы в сочетании со снижением мышечной силы и/или мышечной функции).

Остеопенический синдром был выявлен у 34 (43%) пациентов: остеопения (ОПе) — у 31 (39%) и остеопороз (ОП) — у 3 (4%). Нормальные показатели МПК имелись у 45 (57%) мужчин. Частота остеопенического синдрома у больных с саркопенией была значимо выше (55,5%), чем у пациентов 1-й и 2-й групп (рис. 1), у которых ОПе встречалась в 39,0 и 19,0% наблюдений соответственно, тогда как случаев ОП не выявлено.

Установлено, что МПК шейки и проксимального отдела бедра снижалась по мере ухудшения состояния мышечного аппарата. Средние показатели МПК и Т-критерия в шейке бедра у пациентов с саркопенией были достоверно ниже, чем у больных без саркопении и с пресаркопенией (рис. 2). Так, МПК в шейке бедра у больных с саркопенией составила 0,908 [0,817; 0,977] г/см², что соответствует -0,95 [-1,35; 0,425] СО по Т-критерию, тогда как в 1-й и 2-й группах — 0,998 [0,935; 1,09] и 0,995 [0,94; 1,04] г/см² ($p=0,009$ и $p=0,027$), что соответствует -0,30 [-0,80; 0,225] и -0,30 [-0,70; 0] СО по Т-критерию ($p=0,013$ и $p=0,024$) соответственно.

Установлено, что в проксимальном отделе бедренной кости средние значения МПК у больных с саркопенией также были ниже по сравнению с показателями больных без саркопении и с пресаркопенией со значимыми различиями МПК между 1-й и 3-й группой и МПК и Т-критерия между 2-й и 3-й группой. Так, наименьшие абсолютные значения МПК проксимального отдела бедра зарегистрированы у больных с саркопенией: 1,01 [0,92; 1,09] г/см², что соответствует 0 [-0,70; 0,68] СО по Т-критерию. Средние показатели МПК проксимального отдела бедра и Т-критерия у пациентов без саркопении составили 1,13 [1,03; 1,20] и 0,40 [0; 1,20] г/см² соответственно ($p=0,008$ и $p=0,063$), а у больных с пресаркопенией — 1,08 [1,02; 1,15] и 0,50 [1,02; 1,15] г/см² соответственно ($p=0,048$ и $p=0,048$; рис. 3).

При сравнении МПК и Т-критерия в поясничном отделе позвоночника значимые различия между группами отсутствовали. Так, МПК у больных без

силы и функции в пределах нормы); 2-я группа — 21 пациента с пресаркопенией (снижение мышечной массы при

в поясничном отделе позвоночника значимые различия между группами отсутствовали. Так, МПК у больных без

саркопении составила 1,20 [1,11; 1,28] г/см², что соответствует 0,15 [-0,525; 0,875] СО по Т-критерию. В группах пациентов с пресаркопенией и с саркопенией МПК достигала 1,27 [1,23; 1,37] г/см² и 1,19 [1,09; 1,30] г/см², а Т-критерий – 0,10 [-0,75; 1,00] и 0,10 [-0,75; 1,00] СО, соответственно (рис. 4).

Корреляционный анализ показал умеренную положительную связь между показателями Т-критерия шейки и проксимального отдела бедра в целом и общей площадью скелетной мускулатуры на уровне L_{III} ($r=0,396$, $p<0,001$ и $r=0,315$, $p=0,007$ соответственно; рис. 5). Аналогичная взаимосвязь установлена между МПК шейки и проксимального отдела бедра в целом и общей площадью скелетной мускулатуры на уровне L_{III} ($r=0,387$, $p<0,001$ и $r=0,382$, $p=0,001$ соответственно).

Выявлена прямая корреляционная связь слабой силы СМИ с МПК и Т-критерием шейки бедра ($r=0,282$, $p=0,017$ и $r=0,253$, $p=0,033$ соответственно), а также с Т-критерием проксимального отдела бедра в целом ($r=0,253$, $p=0,033$) и умеренной силы с МПК этой области ($r=0,436$, $p<0,001$).

Отмечена статистически значимая связь между показателями кистевой динамометрии правой и левой руки и Т-критерием шейки бедра ($r=0,233$, $p=0,050$ и $r=0,234$ и $p=0,050$ соответственно), Т-критерием проксимального отдела бедра ($r=0,273$, $p=0,021$ и $r=0,279$ и $p=0,019$ соответственно) и МПК шейки бедра ($r=0,257$, $p=0,031$ и $r=0,247$ и $p=0,038$ соответственно).

Значимых связей между показателями МПК и Т-критерия поясничного отдела позвоночника с исследуемыми параметрами состояния мышечного аппарата не установлено.

Для выявления самостоятельной связи показателей МПК с характеристиками мышечного аппарата был выполнен многомерный линейный регрессионный анализ, в котором МПК и Т-критерий шейки и проксимального отдела бедра в целом и поясничного отдела позвоночника были основными исследуемыми переменными, а общая площадь скелетной мускулатуры L_{III} наряду с другими факторами – влияющей переменной. В результате регрессионного моделиро-

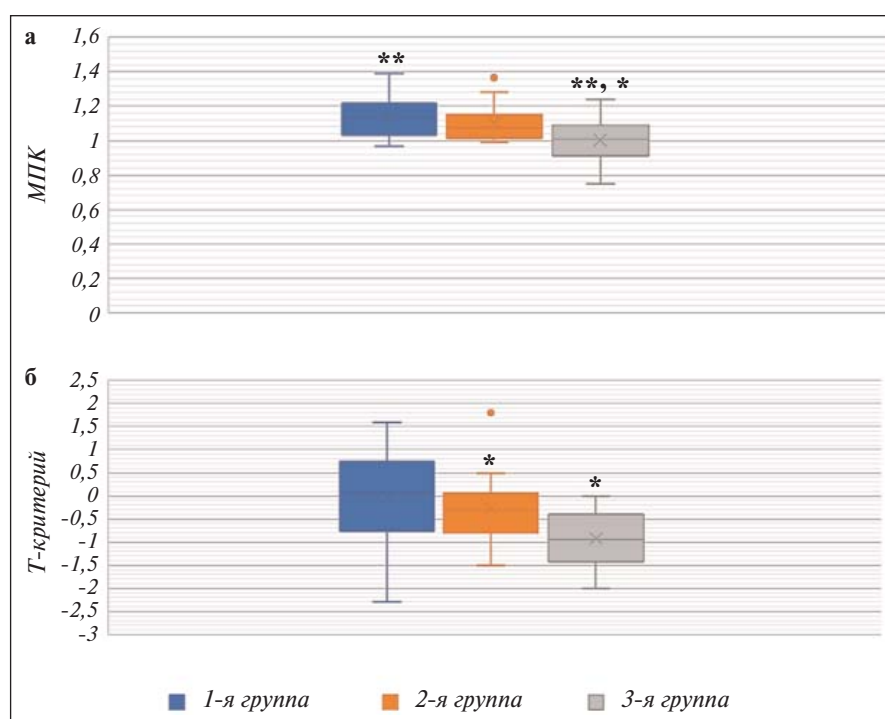


Рис. 3. Средние показатели МПК (а) и Т-критерия (б) в проксимальном отделе бедра в целом у больных с ИБС в зависимости от состояния мышечного аппарата (Me [25-й; 75-й перцентили], min, max). * – $p=0,048$ при сравнении 2-й и 3-й групп, ** – $p=0,008$ при сравнении 1-й и 3-й групп (а); * – $p=0,048$ при сравнении 2-й и 3-й групп (б)

Fig. 3. Mean proximal femur BMD (a) and T score (b) in patients with CHD according to the muscular apparatus (Me [25th; 75th percentile], min, max). * $p=0.048$ when comparing Groups 2 and 3, ** $p=0.008$ when comparing Groups 1 and 3 (a); * $p=0.048$ when comparing Groups 2 and 3 (b)

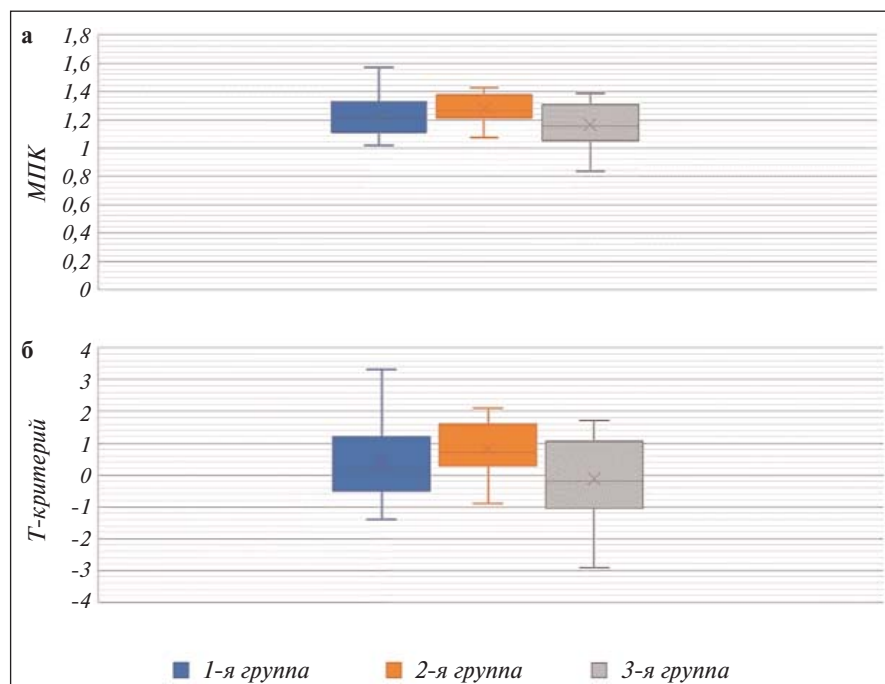


Рис. 4. Средние показатели МПК (а) и Т-критерия (б) в поясничном отделе позвоночника у пациентов с ИБС в зависимости от состояния мышечного аппарата (Me [25-й; 75-й перцентили], min, max)

Fig. 4. Mean lumbar spine BMD (a) and T score (b) in patients with CHD according to the muscular apparatus (Me [25th; 75th percentile], min, max)

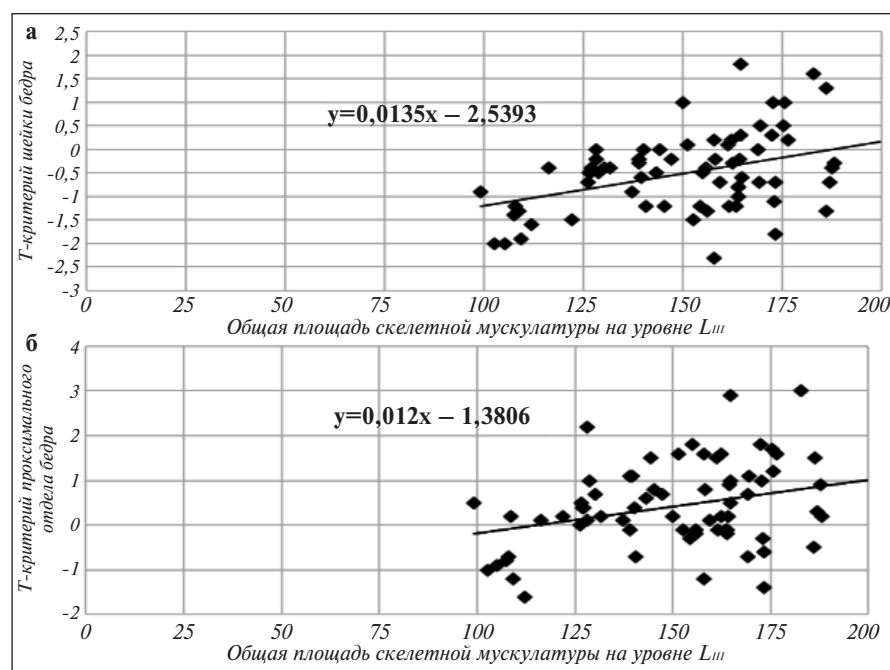


Рис. 5. Линейная регрессионная модель, отражающая взаимосвязь общей площади скелетной мускулатуры на уровне L_{III} с Т-критерием шейки бедра (а) и Т-критерием проксимального отдела бедра (б)

Fig. 5. The linear regression model reflecting the relationship of the total skeletal muscle area at the L_{III} level to the T scores of the femoral neck (a) and the proximal femur (b)

вания была подтверждена значимость взаимосвязи Т-критерия шейки и проксимального отдела бедра в целом с общей площадью скелетной мускулатуры на уровне L_{III} ($\beta=0,021$, $p=0,002$ и $\beta=0,017$, $p=0,032$ соответственно). Кроме того, выявлена самостоятельная взаимосвязь показателей МПК шейки бедра с общей площадью скелетной мускулатуры на уровне L_{III} ($\beta=0,003$, $p=0,002$) и МПК проксимального отдела бедра в целом с общей площадью скелетной мускулатуры на уровне L_{III} ($\beta=0,002$, $p=0,021$). Связи между СМИ и денситометрическими показателями не установлено.

Выявлено также отрицательное влияние скорости ходьбы на показатели МПК и Т-критерия проксимального отдела бедра в целом ($\beta=-1,234$, $p=0,048$ и $\beta=-0,199$, $p=0,020$ соответственно).

Другие характеристики мышечного аппарата, такие как мышечная сила и функция, включенные в настоящую регрессионную модель, не ассоциировались с изменением состояния МПК в исследуемых областях.

Обсуждение. Полученные данные свидетельствуют о более низкой МПК в шейке и проксимальном отделе бедра в целом у больных с пресаркопенией и саркопенией по сравнению с МПК у пациентов без саркопении. Следует отметить, что результаты ранее опубликованных исследований неоднозначны.

Так, F.V. Pereira и соавт. [11], оценив состояние костной массы центрального и периферического отделов скелета в зависимости от состояния мышечного аппарата у 198 мужчин старше 60 лет (средний возраст $68,3 \pm 6,8$ года), выявили у больных с пресаркопенией и саркопенией значимое снижение показателей МПК в шейке и проксимальном отделе бедренной кости по сравнению с показателями у пациентов без

саркопении, что полностью согласуется с результатами настоящего исследования. H. Blain и соавт. [12] при обследовании 160 мужчин 20–72 лет установили, что пациенты со сниженным индексом аппендикулярной тощей массы имеют значимо более низкие показатели МПК в шейке бедра в отличие от лиц, не имеющих снижения мышечной массы. Схожая тенденция отмечена и в настоящей работе.

Вместе с тем имеются работы, демонстрирующие противоположные результаты. Так, по данным исследования A. Coin и соавт. [13], в котором участвовали 216 женщин (средний возраст $73,5 \pm 5,3$ года) и 136 мужчин (средний возраст $73,9 \pm 5,6$ года), не отмечено связи показателей МПК шейки бедра со снижением массы скелетной мускулатуры независимо от пола. S. Gonnelli и соавт. [14] на примере когорты пожилых мужчин и женщин (средний возраст $64,2 \pm 6,5$ и $65,1 \pm 6,1$ года соответственно) показали, что наиболее значимым предиктором снижения МПК была не мышечная, а жировая масса.

Таким образом, имеющиеся данные литературы неоднородны, что, вероятно, обусловлено не только половым диморфизмом и расовой принадлежностью исследуемых когорт, но и различными подходами к диагностике саркопении. В частности, для оценки состояния мышечной массы используются такие инструментальные методы, как двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия, биоимпеданс, компьютерная и магнитно-резонансная томография.

По современным представлениям, саркопения — сложное мультифакторное состояние, клиническая картина которого определяется показателями не только мышечной массы, но и мышечной силы и функциональных способностей. Существует мнение, что связь между всеми этими параметрами не является линейной, поскольку снижение мышечной силы задолго предшествует снижению мышечной массы и функции.

Справедливо полагать, что каждый из компонентов саркопении может оказывать самостоятельное влияние на состояние костной массы различных отделов скелета, поэтому для выявления связей между характеристиками состояния мышечного аппарата и МПК большинство исследователей используют корреляционный анализ и регрессионное моделирование, поскольку эти методы статистического анализа способны установить направление и степень взаимосвязи признаков.

Данные настоящего исследования свидетельствуют о наличии связи между показателями общей площади скелетных мышц на уровне L_{III} и СМИ и денситометрическими показателями. S. Verschueren и соавт. [15] оценивали взаимосвязь МПК шейки бедра и поясничного отдела позвоночника и характеристик мышечного аппарата у 679 мужчин 40–79 лет. С помощью регрессионного анализа автора-

ми установлено, что параметры мышечной массы, но не силы и функции, ассоциированы с уменьшением МПК в обеих областях. В нашем исследовании также не выявлено значимой связи мышечной функции и МПК, однако характеристики массы скелетной мускулатуры и ее силы оказывали влияние на денситометрические показатели в области шейки бедра, что лишь частично согласуется с результатами, полученными S. Verschueren и соавт.

Заключение. Имеющиеся на сегодняшний день данные,

касающиеся состояния МПК у больных с саркопенией и взаимосвязи отдельных характеристик мышечного аппарата и денситометрических показателей, крайне противоречивы, что, вероятно, обусловлено применением различных диагностических методик, каждая из которых предполагает самостоятельные критерии и пороговые значения саркопении. Поэтому взаимосвязь характеристик мышечного аппарата и состояния МПК требует дальнейшего исследования.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing*. 2019 Jan 1;48(1):16-31. doi: 10.1093/ageing/afy169.
2. 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.
3. Лесняк ОМ, Белая ЖЕ, Баранова ИА. Остеопороз: руководство для врачей. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2016. [Lesnyak OM, Belaya ZhE, Baranova IA. *Osteoporoz: rukovodstvo dlya vrachei* [Osteoporosis: a guide for physicians]. Moscow: GEOTAR-Media; 2016.]
4. Шостак НА, Мурадянц АА, Кондрашов АА. Саркопения и перекрестные синдромы — значение в клинической практике. *Клиницист*. 2016;10(3):10-4. [Shostak NA, Muradyants AA, Kondrashov AA. Sarcopenia and cross-syndromes-significance in clinical practice. *Klinitsist*. 2016;10(3):10-4. (In Russ.)].
5. Gaba A, Kapus O, Pelcova J, Riegerova J. The relationship between accelerometer-determined physical activity (PA) and body composition and bone mineral density (BMD) in postmenopausal women. *Arch Gerontol Geriatr*. May-Jun 2012;54(3):e315-21. doi: 10.1016/j.archger.2012.02.001. Epub 2012 Mar 8.
6. Zhou Z, Zheng L, Wei D, et al. Muscular strength measurements indicate bone mineral density loss in postmenopausal women. *Clin Interv Aging*. 2013;8:1451-9. doi: 10.2147/CIA.S48447. Epub 2013 Oct 25.
7. Kapus O, Gaba A, Svoboda Z, et al. Relationship between body composition and bone mineral density of the lumbar spine and proximal femur: influence of years since menopause. *Mod Rheumatol*. 2014 May;24(3):505-10. doi: 10.3109/14397595.2013.844393. Epub 2013 Oct 21.
8. Ilesanmi-Oyelere BL, Coad J, Roy N, et al. Lean body mass in the prediction of bone mineral density in postmenopausal women. *Biores Open Access*. 2018 Oct 10;7(1):150-8. doi: 10.1089/biores.2018.0025. eCollection 2018.
9. Kim S, Won CW, Kim BS, et al. The association between the low muscle mass and osteoporosis in elderly Korean people. *J Korean Med Sci*. 2014 Jul;29(7):995-1000. doi: 10.3346/jkms.2014.29.7.995. Epub 2014 Jul 11.
10. Huh JH, Song MK, Park KH, et al. Gender-specific pleiotropic bone-muscle relationship in the elderly from a nationwide survey (KNHANES IV). *Osteoporos Int*. 2014 Mar;25(3):1053-61. doi: 10.1007/s00198-013-2531-2. Epub 2013 Oct 23.
11. Pereira FB, Leite AF, Paula AP, et al. Relationship between pre-sarcopenia, sarcopenia and bone mineral density in elderly men. *Arch Endocrinol Metab*. 2015 Feb;59(1):59-65. doi: 10.1590/2359-3997000000011.
12. Blain H, Jaussent A, Thomas E, et al. Appendicular skeletal muscle mass is the strongest independent factor associated with femoral neck bone mineral density in adult and older men. *Exp Gerontol*. 2010 Sep;45(9):679-84. doi: 10.1016/j.exger.2010.04.006. Epub 2010 Apr 27.
13. Coin A, Perissinotto E, Enzi G, et al. Predictors of low bone mineral density in the elderly: the role of dietary intake, nutritional status and sarcopenia. *Eur J Clin Nutr*. 2008 Jun;62(6):802-9. doi: 10.1038/sj.ejcn.1602779. Epub 2007 Jul 18.
14. Gonnelli S, Caffarelli C, Tanzilli L, et al. The associations of body composition and fat distribution with bone mineral density in elderly Italian men and women. *J Clin Densitom*. Apr-Jun 2013;16(2):168-77. doi: 10.1016/j.jocd.2012.02.013. Epub 2012 May 9.
15. Verschueren S, Gielen E, O'Neill TW, et al. Sarcopenia and its relationship with bone mineral density in middle-aged and elderly European men. *Osteoporos Int*. 2013 Jan;24(1):87-98. doi: 10.1007/s00198-012-2057-z. Epub 2012 Jul 10.
16. Frost HM. The Utah paradigm of skeletal physiology: an overview of its insights for bone, cartilage and collagenous tissue organs. *J Bone Miner Metab*. 2000;18(6):305-16. doi: 10.1007/s007740070001.
17. Hasselström H, Karlsson KM, Hansen SE, et al. Sex differences in bone size and bone mineral density exist before puberty. The Copenhagen School Child Intervention Study (CoSCIS). *Calcif Tissue Int*. 2006 Jul;79(1):7-14. doi: 10.1007/s00223-006-0012-8. Epub 2006 Jul 24.
18. Li YZ, Zhuang HF, Cai SQ, et al. Low grip strength is a strong risk factor of osteoporosis in postmenopausal women. *Orthop Surg*. 2018 Feb;10(1):17-22. doi: 10.1111/os.12360. Epub 2018 Feb 12.
19. Ahedi H, Aitken D, Scott D, et al. The association between hip muscle cross-sectional area, muscle strength, and bone mineral density. *Calcif Tissue Int*. 2014 Jul;95(1):64-72. doi: 10.1007/s00223-014-9863-6. Epub 2014 May 15.
20. Лесняк ОМ, Беневоленская ЛИ, редакторы. Остеопороз. Диагностика, профилактика и лечение. Клинические рекомендации. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2020. 272 с. [Lesnyak OM, Benevolenskaya LI, editors. *Osteoporoz. Diagnostika, profilaktika i lechenie. Klinicheskie rekomendatsii* [Osteoporosis. Diagnostics, prevention and treatment. Clinical recommendations]. Moscow: GEOTAR-Media; 2020. 272 p.]

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

5.05.2020/2.06.2020/3.07.2020

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.

Григорьева И.И. <https://orcid.org/0000-0003-2855-4358>

Раскина Т.А. <https://orcid.org/0000-0002-5804-4298>

Летаева М.В. <https://orcid.org/0000-0003-3907-7120>

Иванов В.И. <https://orcid.org/0000-0003-2383-9768>

Масенко В.Л. <https://orcid.org/0000-0003-3970-4294>

Первые результаты 6-летнего динамического наблюдения пациента с ранним псориатическим артритом, леченного в рамках стратегии «Лечение до достижения цели»

Тремаскина П.О., Логинова Е.Ю., Коротаева Т.В., Сухинина А.В.

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

В статье приводится характеристика основных принципов стратегии «Лечение до достижения цели» («Treat to target», T2T) при спондилоартритах, включая псориатический артрит (ПсА). Данные наблюдательных когорт свидетельствуют о том, что отсутствие адекватной терапии ПсА увеличивает риск структурного прогрессирования. На основании результатов, полученных в международном рандомизированном контролируемом исследовании ТИСОРА, а также Российском открытом наблюдательном исследовании РЕМАРКА, обоснована необходимость использования стратегии T2T на ранней стадии ПсА. Проанализированы собственные результаты 6-летнего наблюдения за пациентом с ранним ПсА, при лечении которого была применена стратегия T2T.

Ключевые слова: спондилоартриты; псориатический артрит; ранняя стадия; стратегия «Лечение до достижения цели».

Контакты: Полина Олеговна Тремаскина; polinatrem@yandex.ru

Для ссылки: Тремаскина ПО, Логинова ЕЮ, Коротаева ТВ, Сухинина АВ. Первые результаты 6-летнего динамического наблюдения пациента с ранним псориатическим артритом, леченного в рамках стратегии «Лечение до достижения цели». Современная ревматология. 2020;14(3):91–96. DOI: 10.14412/1996-7012-2020-3-91-96

The first results of a 6-year follow-up study of a patient with early psoriatic arthritis treated with a treat-to-target strategy

Tremaskina P.O., Loginova E.Yu., Korotaeva T.V., Sukhinina A.V.

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

The paper characterizes the basic principles of a treat-to-target (T2T) strategy for spondyloarthritis, including psoriatic arthritis (PsA). The data from observational cohort studies suggest that inadequate therapy for PsA increases the risk of structural progression. The results, obtained in the international randomized controlled Tight Control of Psoriatic Arthritis (TICOPA) trial and the Russian open-label observational REMARCA study, have justified the necessity of using the T2T strategy for early-stage PsA. The authors have analyzed their own results of a 6-year follow-up study of a patient with early PsA, in whom the T2T strategy was used.

Keywords: spondyloarthritis; psoriatic arthritis; early stage; treat-to-target strategy.

Contact: Polina Olegovna Tremaskina; polinatrem@yandex.ru

For reference: Tremaskina PO, Loginova EYu, Korotaeva TV, Sukhinina AV. The first results of a 6-year follow-up study of a patient with early psoriatic arthritis treated with a treat-to-target strategy. *Sovremennaya Revmatologiya*=Modern Rheumatology Journal. 2020;14(3):91–96. DOI: 10.14412/1996-7012-2020-3-91-96

Псориатический артрит (ПсА) — хроническое воспалительное заболевание суставов с разнообразными клиническими проявлениями в виде артрита, дактилита, энтезита, спондилита, которое обычно наблюдается у больных псориазом кожи и ногтей [1]. В последнее время внимание исследователей привлечено к ранней стадии заболевания, особенно к его своевременной диагностике и фармакотерапии. Недавно была предложена новая модель развития ПсА, которая помогает лучше понять механизмы, лежащие в основе трансформации псориаза в ПсА у пациентов с высоким риском развития заболевания. В соответствии с данной моделью выделяют четыре фазы развития ПсА: преклиническую, субклиническую, продромальную и раннюю [2, 3]. Патогенетические механизмы,

лежащие в основе каждой фазы, определяют необходимость более активного лечения пациентов с ПсА уже на ранних стадиях заболевания [4]. Предполагается, что такая стратегия может изменить течение болезни, а также предотвратить развитие костно-деструктивных изменений. Так, по данным датского регистра ПсА (n=11 960) частота операций на суставах при этом заболевании во всех возрастных группах выше, чем в общей популяции. В частности, у пациентов с ПсА в возрасте 18–40 лет этот показатель на 15% превосходит таковой у лиц старше 60 лет в общей популяции. Приведенные данные обосновывают необходимость повышения осведомленности врачей о высоком риске операций на суставах у пациентов с ПсА, которые можно предотвратить более ранним активным

лечением, в том числе и с применением стратегии «Лечение до достижения цели» («Treat to target», T2T) [5]. До настоящего времени как в отечественной, так и в зарубежной литературе отдаленные результаты стратегии T2T не анализировались. В основе этой стратегии лежит строгий контроль за результатами лечения и своевременное изменение тактики терапии в зависимости от достижения или недостижения ее основных целей — ремиссии или минимальной активности болезни (МАБ) [6, 7]. В соответствии с основными дефинициями стратегии T2T состояние ремиссии при ПсА считается достигнутым при значении индекса активности DAPSA (Disease Activity In Psoriatic Arthritis) ≤ 4 , а МАБ — при наличии 5 из 7 следующих критериев: число болезненных суставов (ЧБС) ≤ 1 , число припухших суставов (ЧПС) ≤ 1 , PASI (Psoriasis area and severity index) ≤ 1 или BSA (Body Surface Area) ≤ 3 , оценка боли пациентом (ОБП) ≤ 15 мм, общая оценка заболевания пациентом (ОЗП) ≤ 20 мм, HAQ (Health assessment questionnaire) $\leq 0,5$, число воспаленных энтезисов ≤ 1 [8].

Впервые в мире стратегия T2T при раннем ПсА (рПсА) была испытана в многоцентровом открытом контролируемом исследовании TICORA. В 2014 г. тактика контроля результатов терапии и изменения терапевтического плана при необходимости каждые 3–6 мес, которая была применена в данном исследовании, стала основой рекомендаций Европейской антиревматической лиги (European League Against Rheumatism, EULAR) по лечению ПсА. Целью данного рандомизированного контролируемого исследования (РКИ) являлось сравнение «строгого» и стандартного подходов к ведению пациентов с ПсА. В первом случае контроль за состоянием пациентов осуществлялся каждые 4 нед с возможностью модификации терапии, в том числе с применением ингибиторов фактора некроза опухоли α , во втором — каждые 12 нед вплоть до 52-й недели лечения. Всем больным назначали метотрексат (МТ), преимущественно в таблетированной форме, максимально до 25 мг/нед, некоторым — в комбинации с лефлуномидом или сульфасалазином. В обеих группах оценивали достижение МАБ, а также ответ на терапию по критериям ACR20/50/70 и PsARC (Psoriatic Arthritis Response Criteria). Полученные через год результаты показали эффективность стратегии T2T: МАБ достигли 41% больных. Ответ ACR20/50/70 в группе «строгого» контроля наблюдался у 62; 51 и 38% пациентов соответственно, что оказалось значимо выше, чем в группе стандартного ведения больных. Через год анализ динамики рентгенологических изменений выявил замедление структурного прогрессирования [9].

В России оценка эффективности стратегии T2T при рПсА проводилась в рамках исследования РЕМАРКА. В течение года каждые 3 мес у 44 больных оценивалась эффективность терапии подкожной формы МТ с быстрой эскалацией дозы — с 5 до 25 мг/нед. Через 12 нед лечения при отсутствии достижения низкой активности заболевания, ремиссии или МАБ пациентам назначали комбинированную терапию МТ в дозе 20–25 мг/нед и адалимумабом 40 мг 1 раз в 2 нед. Через 12 мес МАБ была достигнута у 65,9% больных рПсА, ремиссия по DAS28 — у 56,8%. Ответ ACR20/50/70 наблюдался чаще, чем в исследовании TICORA — в 88; 77 и 59% случаев. Авторы связывают этот результат с введением МТ подкожно (п/к), что повышает его биодоступность [10]. Исходно у 57% больных рПсА выявлялись эрозии суставов. Через год после начала лечения в рамках стратегии T2T у

72,5% пациентов с рПсА не выявлено рентгенологического прогрессирования, особенно у достигших МАБ [11]. Подобная ассоциация между достижением ремиссии/МАБ и меньшим количеством эрозий суставов, лучшим функциональным и психологическим статусом пациентов позже была подтверждена результатами крупных наблюдательных когортных исследований и в субанализах РКИ [12]. Также отмечено, что на ранней стадии ПсА больные чаще достигают ремиссии и МАБ, что продемонстрировано в субанализе РКИ PRESTA и FUTURE 1–2 [13, 14].

Результаты перечисленных выше исследований основаны на краткосрочной оценке эффективности стратегии T2T у больных рПсА. Ранее анализ данных длительного наблюдения с определением продолжительности ремиссии после завершения лечения по принципам T2T и клинко-инструментальных исходов рПсА не проводился.

В настоящей работе предпринята оценка прогрессирования рПсА и отдаленных результатов применения стратегии T2T в реальной практике, представлено 6-летнее наблюдение, в котором у пациента с рПсА была использована стратегия T2T.

Больной Г., 28 лет, впервые обратился в ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» в октябре 2013 г. С 2011 г. периодически отмечал дискомфорт и эпизоды боли в поясничной области, проходившие после приема нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) и занятий физкультурой. В июне 2013 г. впервые появились псориазические высыпания на коже волосистой части головы, локтей и коленей, через полгода присоединились псориаз ногтей. У родственников псориаза нет. Одновременно возникла острая боль в нижней части спины, усиливавшаяся в покое, ночью, при поворотах в постели. Лечение по месту жительства — НПВП (мелоксикам) 15 мг/сут, физиотерапия, массаж, однократное введение дипроспана 1,0 мл внутримышечно — не давало заметного эффекта. В августе 2013 г. возник острый дактилит III пальца левой стопы, затем артрит левого голеностопного сустава. При амбулаторном обследовании по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) крестцово-подвздошных суставов (КПС) был выявлен хронический двусторонний сакроилит с признаками активного воспаления в обоих КПС. Назначен нимесулид 200 мг/сут в течение месяца, эффект недостаточный.

Госпитализирован в ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» в ноябре 2013 г. При осмотре состояние удовлетворительное. Рост — 176 см, масса тела — 85 кг, индекс массы тела — 27,44 кг/м². Псориазические бляшки в области волосистой части головы, локтевых и коленных суставов (BSA 1%), псориазическая ониходистрофия кистей и стоп по типу краевого онихолизиса. Острый дактилит II и III пальцев левой стопы (рис. 1, а), артрит левого голеностопного сустава, 2-го, 3-го и 4-го плюснефаланговых суставов (ПлФС) левой стопы, боль и ограничение движений в левом тазобедренном суставе. Боль воспалительного ритма и ограничение движений в поясничном отделе позвоночника. Позвоночные индексы: симптом Шобера — 4 см, боковые наклоны в поясничном отделе позвоночника — 21 см в обе стороны, экскурсия грудной клетки — 6 см (рис. 2, а). ЧБС из 68/28 — 8/0, ЧПС из 66/28 — 7/0, индекс Ричи — 15, ОЗП — 96 мм, ОБП — 72 мм, оценка заболевания врачом (ОЗВ) — 65 мм, DAS — 3,83, DAS28 — 4,31, DAPSA — 29,19, BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) — 4,2 (высокая активность), HAQ — 0,875.



Рис. 1. Начало T2T — острый дактилит II и III пальцев левой стопы, ониходистрофия ногтей кистей и стоп (а); через 6 мес применения T2T — ремиссия, отсутствие болезненных и припухших суставов, сохраняется поражение ногтей (б)
Fig. 1. Start of T2T: acute dactylitis of the left second and third toes; onychodystrophy of the fingers and toes (a); at 6 months of T2T use: remission, the absence of tender and swollen joints; nail injury persists (b)



Рис. 3. Рентгенограммы стоп, выполненные в 2013 г. (а) и 2019 г. (б). Стрелками указана эрозия 3-го ПлФС левой стопы. Наблюдается отрицательная динамика
Fig. 3. Foot radiographs taken in 2013 (a) and 2019 (b). The arrows indicate erosion of the third metatarsophalangeal joint of the left foot. Negative changes are observed

При лабораторном обследовании: СОЭ (по Вестергрену) — 24 мм/ч, СРБ — 43,9 мг/л, HLA-B27 — положительный, ревматоидный фактор (РФ) <9,5 МЕ/мл, антитела к циклическому цитруллинированному пептиду — 0,1 ед/мл. Биохимические показатели крови в пределах нормы.

Рентгенография кистей и стоп: эрозия 3-го ПлФС левой стопы, множественные кистовидные просветления в головках плюсневых костей слева (рис. 3, а). При рентгенологическом исследовании костей таза диагностирован двусторонний сакроилиит II стадии (рис. 4, а). По данным УЗИ суставов выявлены признаки активного синовита 2-го, 3-го и 4-го ПлФС левой стопы. При УЗИ энтезисов в области локтевых и коленных суставов обнаружены признаки воспаления: участки повышения эхоплотности в месте прикрепле-



Рис. 2. Улучшение позвоночных индексов: до начала терапии (а) и на 6-м месяце лечения T2T (б)
Fig. 2. Improvement of vertebral indices: before the start of therapy (a) and at 6 months of T2T strategy use (b)

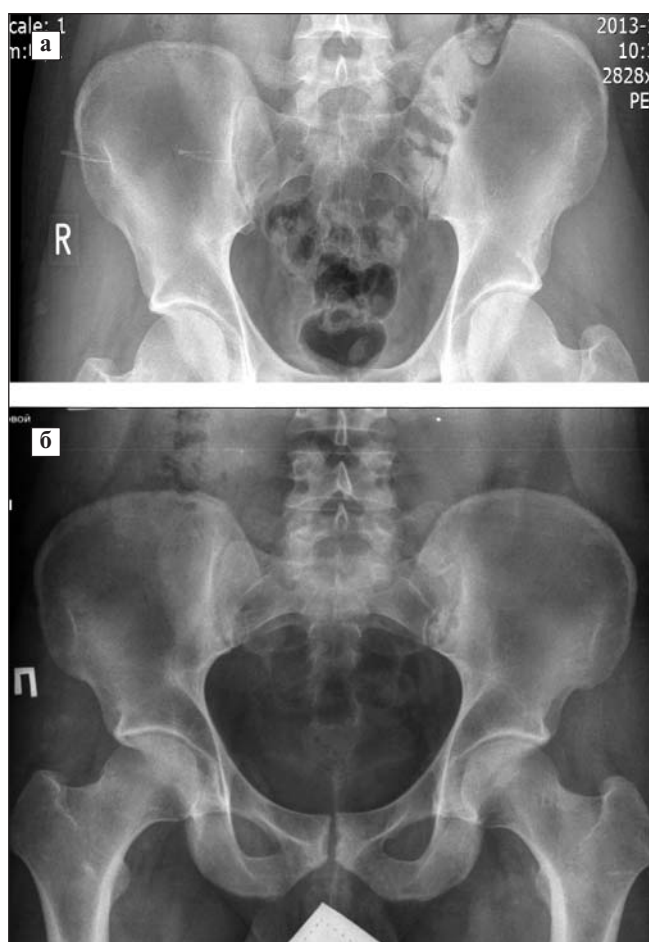


Рис. 4. Рентгенограммы таза. Прогрессирование сакроилиита. В дебюте заболевания — двусторонний сакроилиит II стадии (а); через 6 лет применения T2T — двусторонний сакроилиит III стадии (б)
Fig. 4. Pelvic radiographs. Progression of sacroiliitis. At the onset of the disease: Stage II bilateral sacroiliitis (a); at 6 years of T2T use: Stage III bilateral sacroiliitis (b)

ния сухожилия трехглавой мышцы плеча с двух сторон, а также снижение эхоплотности и утолщение в области



Рис. 5. Рентгенограммы кистей, выполненные в 2016 г. (а) и 2019 г. (б). Увеличение количества суженных щелей, эрозия 3-го ДМФС, увеличение счета Шарпа

Fig. 5. Hand radiographs taken in 2016 (a) and 2019 (b). A larger number of narrowed gaps; erosion of the third distal interphalangeal joint; an increase in the Sharpe count

прикрепления медиальной коллатеральной связки к бедренной кости слева.

Пациент соответствовал классификационным критериям ПсА — CASPAR (CASPAr (CASPAr classification criteria for Psoriatic Arthritis, 2006), так как имел признаки воспалительного заболевания суставов (артрит, спондилит, энтезит) и набирал 5 баллов из 6 возможных: псориаз кожи (2 балла), псориагическая дистрофия ногтей, дактилит, отрицательный РФ (по 1 баллу). Установлен клинический диагноз: ПсА, ранняя стадия, эрозивный полиартрит II стадии суставов левой стопы, острый дактилит II и III пальцев левой стопы, спондилит, двусторонний сакроилиит II стадии, МРТ-активный, HLA-B27(+), воспалительная боль в спине, активность высокая (DAS 3,83, BASDAI 4,2), функциональная недостаточность II. Псориаз вульгарный, ограниченная форма, прогрессирующе-стационарная стадия. Псориагическая дистрофия ногтей.

В ноябре 2013 г. пациент был включен в исследование РЕМАРКА. На момент включения длительность ПсА составила 3 мес. Пациенту назначен МТ п/к по 10 мг/нед с увеличением дозы на 5 мг каждые 2 нед до 20–25 мг/нед, продолжена терапия нимесулидом 200 мг/сут, проведено внутрисуставное введение глюкокортикоидов 1,0 мл. После выписки пациент наблюдался амбулаторно, посещая врача 1 раз в 3 мес. Через полгода лечения, согласно стратегии T2T, были достигнуты ремиссия и МАБ. Клинические признаки дактилита, артрита, энтезита, воспалительной боли в спине отсутствовали (см. рис. 1, б). Ограниченный движений в позвоночнике при осмотре не определялось (см. рис. 2, б). ЧБС из 68/28 — 0/0, ЧПС из 66/28 — 1/0, ОЗП/ОБП/ОЗВ — 0/0/0, СОЭ — 6 мм/ч, СРБ — 2,5 мг/л, BSA — 0%, DAS — 0,66, DAS28 — 0, DAPSA — 1,25, BASDAI — 0,2. После достижения ремиссии пациент продолжал наблюдаться каждые 3 мес, доза МТ была снижена до 15 мг/нед.

В марте 2015 г. (15 мес терапии T2T) в связи с длительной ремиссией (отсутствием клинических проявлений, ЧБС/ЧПС 0, DAPSA 0,9, BASDAI 0) по согласованию с лечащим врачом был отменен МТ. Пациент продолжал наблюдаться в рамках стратегии T2T в последующие 18 мес, при этом в течение 12 мес сохранялась безлекарственная ремиссия.

В марте 2016 г. появились боль и припухлость в суставах стоп, ЧБС из 68/28 — 3/0, ЧПС из 66/28 — 2/0, DAPSA — 13,78, что соответствовало низкой активности ПсА. При рентге-

нологическом исследовании кистей в ноябре 2016 г. эрозий не обнаружено, отмечалось сужение щелей 4-го, 5-го дистальных и 4-го проксимального межфаланговых суставов правой кисти, 4-го, 5-го дистальных, 3–5-го проксимальных межфаланговых, 1-го пястно-фалангового суставов левой кисти (рис. 5, а). В стопах эрозий не выявлено, сужение 1-го межфалангового и 3-го, 4-го ПЛФС левой стопы. Динамика рентгенологических изменений оценивалась независимым рентгенологом по количественному методу Шарпа, модифицированному для ПсА (m-Sharp / van der Heijde). Общий счет (ОС) m-Sharp / van der Heijde складывается из счета эрозий и счета сужения щелей [11]. Каждый сустав оценивается как 1 — нормальный (с возможным отеком мягких тканей), 2 — поверхностные эрозии, 3 — эрозия и сужение суставного пространства и 4 — дезорганизация (в том числе анкилоз, полное разрушение сустава) или необходимость хирургического вмешательства. ОС Sharp / van der Heijde — 26 баллов. В связи с обострением заболевания с марта 2016 г. пациент самостоятельно возобновил лечение МТ п/к 10 мг/нед с последующим увеличением дозы до 20 мг/нед и прием НПВП. При очередном визите в ноябре 2016 г.: ЧБС из 68/28 — 3/0, ЧПС из 66/28 — 2/0, ОЗП — 30 мм, ОБП — 52 мм, ОЗВ — 27 мм, HAQ — 0,25, СОЭ — 10 мм/ч, СРБ — 7,8 мг/л, BSA — 0,3 %, поражение ногтей кистей и стоп, DAS — 1,91, DAS28 — 2,43, DAPSA — 12, BASDAI — 3,7. Рекомендовано продолжить лечение МТ п/к в дозе 20 мг/нед. На фоне возобновления терапии в январе 2017 г. была достигнута ремиссия, но уже в более отдаленные сроки — через 10 мес, тогда как в первый раз ремиссия наступила через 6 мес. Пациент продолжил лечение МТ в дозе 15 мг/нед.

В последующие 2 года не наблюдался, так как, со слов больного, отмечалась лекарственная ремиссия. На данном этапе течения заболевания достичь безлекарственной ремиссии не удалось, при самостоятельном снижении дозы МТ до 10 мг/нед, а затем до 10 мг в 2 нед в январе 2019 г. возникло обострение, появился артрит 3-го дистального межфалангового сустава (ДМФС) правой кисти и 5-го ДМФС левой кисти. Статус заболевания в момент обострения: низкая активность (DAPSA 11,2). Терапию МТ отменил в июле 2019 г. самостоятельно в связи с плохой переносимостью в виде тошноты.

При осмотре во время последнего визита в сентябре 2019 г. (2 мес без базисной противовоспалительной терапии): острый дактилит IV пальца левой стопы, боль в грудном и поясничном отделах позвоночника. ЧБС из 68/28 — 4/0, ЧПС из 66/28 — 4/0, ОЗП — 60 мм, ОБП — 60 мм, ОЗВ — 50 мм, BSA — 1%, DAPSA — 20,2, BASDAI — 4,6, тотальная ониходистрофия кистей и стоп. В анализах крови: СОЭ — 12 мм/ч, СРБ — 12,3 мг/л. Статус заболевания: умеренная активность. На рентгенограмме кистей от апреля 2019 г. отмечена незначительная отрицательная динамика в сравнении с 2016 г., увеличение количества суженных щелей, эрозия 3-го ДМФС (см. рис. 5, б). В стопах — без отрицательной динамики по сравнению с ноябрем 2016 г. ОС Sharp / van der Heijde — 31 балл, ухудшение на 5 баллов (см. рис. 3, б). Прогрессирование сакроилиита — двусторонний, III стадии (см. рис. 4, б). МРТ КПС от 2019 г.: активный двусторонний сакроилиит.

Учитывая невозможность возобновления приема МТ, умеренную активность периферического артрита и активный спондилит, с конца сентября 2019 г. назначен таргетный синтетический БПВП ингибитор янус-киназ (тофацитиниб) по 5 мг 2 раза в сутки, переносимость терапии удовлетворительная.

Обсуждение. ПсА является хроническим, инвалидизирующим заболеванием, связанным с повышенным риском развития деструкции суставов. Лечение пациента рПсА по принципам Т2Т способствовало быстрому достижению цели терапии через 6 мес после ее начала. После завершения приема МТ наблюдалась безлекарственная ремиссия ПсА в течение 12 мес. Первое обострение заболевания зафиксировано через 12 мес после завершения терапии по принципам Т2Т. Возвращения к прежнему статусу, наблюдавшемуся в дебюте заболевания, не отмечалось, в момент обострения установлена низкая активность ПсА. Возобновление лечения МТ в дозе 20 мг/нед способствовало достижению ремиссии повторно, но в более отдаленные сроки (10 мес терапии МТ). Снижение дозы МТ до 10 мг/нед позволяло поддерживать состояние ремиссии, тогда как снижение дозы МТ до 10 мг 1 раз в 2 нед привело к обострению заболевания. Безлекарственная ремиссия на этом этапе не достигнута. Несмотря на ремиссию периферического артрита, которая дважды наблюдалась в течение 6 лет, отмечалось рентгенологическое прогрессирование сакроилиита, появление эрозий в суставах кистей. Также на протяжении всего наблюдения сохранялся псориаз кожи и ногтей.

Таким образом, описанный клинический случай демонстрирует эффективность применения стратегии Т2Т в реальной практике. Для формирования окончательных суждений

о возможности внедрения стратегии Т2Т в реальную практику необходим дальнейший анализ отдаленных результатов (более 5 лет) ее применения при рПсА, включающий оценку динамики клинических проявлений, активности заболевания, структурных и воспалительных изменений в суставах и позвоночнике. В настоящее время начата нами работа продолжается. По предварительным данным, из 22 пациентов, наблюдавшихся в течение 5 лет в рамках данной стратегии, 14 (63,6%) достигли ремиссии заболевания.

Стратегия Т2Т демонстрирует высокую эффективность, в связи с чем в последнее время активно обсуждается ее внедрение в клиническую практику. Данные последних опросов показывают, что врачи готовы следовать принципам Т2Т, однако применение методов оценки активности заболевания у ряда из них вызывает затруднения. В настоящее время наиболее доступными для использования в рутинной практике считаются индекс активности DAPSA и критерий МАБ, достижение которого является предиктором замедления клинического и рентгенологического прогрессирования [15].

Требуются дальнейшие исследования отдаленных результатов стратегии Т2Т на более крупных когортах пациентов, включающие возможно более широкое применение опросников, оценку активности и рентгенологического прогрессирования заболевания.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Коротаева ТВ. Псориатический артрит: классификация, клиническая картина, диагностика, лечение. Научно-практическая ревматология. 2014;52(6):650-9. [Korotaeva TV. Psoriatic arthritis: classification, clinical presentation, diagnosis, treatment. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(6):650-9. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-650-659
2. Насонов ЕЛ, Коротаева ТВ, Лила АМ, Кубанов АА. Можно ли предотвратить развитие псориатического артрита у пациентов с псориазом? Научно-практическая ревматология. 2019;57(3):250-4. [Nasonov EL, Korotaeva TV, Lila AM, Kubanov AA. Can the development of psoriatic arthritis be prevented in patients with psoriasis? *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2019;57(3):250-4. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2019-250-254
3. Scher JU, Ogdie A, Merola JF, et al. Preventing psoriatic arthritis: focusing on patients with psoriasis at increased risk of transition. *Nat Rev Rheumatol*. 2019 Mar; 15(3):153-66. doi: 10.1038/s41584-019-0175-0.
4. Van Mens LJJ, de Jong HM, Fluri I, et al. Achieving remission in psoriatic arthritis by early initiation of TNF inhibition: a double-blind, randomised, placebo-controlled trial of golimumab plus methotrexate versus placebo plus methotrexate. *Ann Rheum Dis*. 2019 May;78(5):610-16. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-214746. Epub 2019 Feb 26.
5. Guldberg-Møller J, Cordtz RL, Kristensen LE, et al. Incidence and time trends of joint surgery in patients with psoriatic arthritis: a register-based time series and cohort study from Denmark. *Ann Rheum Dis*. 2019 Nov; 78(11):1517-23. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215313. Epub 2019 Jul 12.
6. Coates LC, Moverley AR, McParland L, et al. Effect of tight control of inflammation in early psoriatic arthritis (TICOPA): a UK multicentre, open-label, randomised controlled trial. *CJEM*. 2017 Mar;19(2): 156-8. doi: 10.1017/cem.2015.105. Epub 2015 Nov 20.
7. Smolen JS, Schöls M, Braun J, et al. Treating axial spondyloarthritis and peripheral spondyloarthritis, especially psoriatic arthritis, to target: 2017 update of recommendations by an international task force. *Ann Rheum Dis*. 2018 Jan;77(1):3-17. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211734. Epub 2017 Jul 6.
8. Wervers K, Luime JJ, Tchetverikov I, et al. Comparison of disease activity measures in early psoriatic arthritis in usual care. *Rheumatology (Oxford)*. 2019 Dec 1; 58(12):2251-59. doi: 10.1093/rheumatology/kez215.
9. Coates LC, Cook R, Lee KA, et al. Frequency, predictors, and prognosis of sustained minimal disease activity in an observational psoriatic arthritis cohort. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2010 Jul;62(7):970-6. doi: 10.1002/acr.20162.
10. Коротаева ТВ, Логинова ЕЮ, Каратеев ДЕ и др. Стратегия «Лечение до достижения цели» при раннем псориатическом артрите (предварительные результаты исследования РЕМАРКА). Научно-практическая ревматология. 2014;52(4):376-80. [Korotaeva TV, Loginova EYu, Karateev DE, et al. Treat-to-target strategy for early psoriatic arthritis (preliminary results of the REMARCA study). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(4):376-80. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-376-380
11. Логинова ЕЮ, Коротаева ТВ, Смирнов АВ и др. Особенности поражения осевого скелета при раннем псориатическом артрите (исследование РЕМАРКА). Научно-практическая ревматология. 2016; 54(Прил 1):15-9. [Loginova EYu, Korotaeva TV, Smirnov AV, et al. Specific features of axial skeleton involvement in early psoriatic arthritis (the REMARCA trial). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(1S):15-9. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2016-1S-15-19
12. Wervers K, Luime JJ, Tchetverikov I, et al. Time to minimal disease activity in relation to quality of life, productivity, and radiographic damage 1 year after diagnosis in psoriatic arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2019 Jan 16;21(1):25. doi: 10.1186/s13075-019-1811-4.
13. Kirkham B, de Vlam K, Li W, et al. Early treatment of psoriatic arthritis is associated with improved patient-reported outcomes: findings from the etanercept PRESTA trial. *Clin Exp Rheumatol*. Jan-Feb

2015;33(1):11-9. Epub 2014 Dec 22.

14. Strand V, Mease P, Gossec L, et al.

FUTURE 1 study group. Secukinumab

improves patient-reported outcomes in subjects with active psoriatic arthritis: results

from a randomised phase III trial (FUTURE 1). *Ann Rheum Dis*. 2017 Jan;76(1):203-7.

doi: 10.1136/annrheumdis-2015-209055.

Epub 2016 May 11.

15. Coates LC, Helliwell PS. Treating to tar-

get in psoriatic arthritis: how to implement in clinical practice. *Ann Rheum Dis*. 2016

Apr;75(4):640-3. doi: 10.1136/annrheumdis-

2015-208617. Epub 2015 Dec 15.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

8.04.2020/18.05.2020/27.05.2020

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.

Тремаскина П.О. <https://orcid.org/0000-0003-4005-1745>

Логинова Е.Ю. <https://orcid.org/0000-0001-6875-4552>

Коротаева Т.В. <https://orcid.org/0000-0003-0579-1131>

Сухинина А.В. <https://orcid.org/0000-0003-1505-7563>

Опыт раннего назначения цертолизумаба пэгола пациентам трудоспособного возраста с аксиальным спондилоартритом в рамках модели клинико-статистических групп

Грабовецкая Ю.Ю.

ФГАОУ ВО «Балтийский федеральный университет им. И. Канта», Калининград
Россия, 236016, Калининград, ул. Александра Невского, 14

Аксиальный спондилоартрит (аксСпА) представляет собой иммуновоспалительное заболевание с преимущественным поражением крестцово-подвздошных суставов и позвоночника. Основной целью терапии аксСпА является замедление и предотвращение структурных повреждений, которые становятся основной причиной инвалидизации пациентов трудоспособного возраста. Своевременная диагностика и раннее назначение генно-инженерных биологических препаратов позволяют замедлить прогрессирование заболевания. В статье представлен опыт применения ингибитора фактора некроза опухоли α – цертолизумаба пэгола (ЦП) у пациентки молодого возраста с ранним аксСпА, которая получает препарат в Калининградской области в рамках модели клинико-статистических групп (КСГ). Высокая эффективность ЦП и возможность применения в рамках тарифов КСГ позволяют назначить препарат на ранней стадии аксСпА. Отсутствие Fc-фрагмента в структуре молекулы ЦП предоставляет дополнительные возможности для пациенток репродуктивного возраста, которые могут использовать препарат на этапе планирования и течения беременности, а также в период лактации.

Ключевые слова: анкилозирующий спондилит; нерентгенологический аксиальный спондилоартрит; генно-инженерные биологические препараты; ингибитор фактора некроза опухоли α ; цертолизумаба пэгол.

Контакты: Юлия Юрьевна Грабовецкая; dr.grabovetskaya@mail.ru

Для ссылки: Грабовецкая Ю.Ю. Опыт раннего назначения цертолизумаба пэгола пациентам трудоспособного возраста с аксиальным спондилоартритом в рамках модели клинико-статистических групп. Современная ревматология. 2020;14(3):97–101. DOI: 10.14412/1996-7012-2020-3-97-101

Experience with early use of certolizumab pegol in able-bodied patients with axial spondyloarthritis in the framework of a model for clinical statistical groups

Grabovetskaya Yu. Yu.

Immanuel Kant Baltic Federal University, Kaliningrad;
14, Aleksandr Nevsky St., Kaliningrad 236016, Russia

Axial spondyloarthritis (axSpA) is an immune-mediated inflammatory disease that affects predominantly the sacroiliac joints and spine. The main goal of axSpA therapy is to slow down and prevent structural damages that become a main cause of disability in able-bodied patients. Timely diagnosis and early prescription of biological agents can slow down the progression of the disease. The paper presents the experience in using the tumor necrosis factor- α inhibitor certolizumab pegol (CP) in a young female patient with early axSpA, who receives the drug within the framework of a model for clinical statistical groups (CSG) in the Kaliningrad Region. The high efficiency of CP and the possibility of using the latter within the CSG tariffs allow the drug to be prescribed for early-stage axSpA. The absence of an Fc-fragment in the molecular structure of CP provides additional opportunities for reproductive-aged female patients who can use the drug during the planning stage, pregnancy, and lactation.

Keywords: ankylosing spondylitis; non-radiographic axial spondyloarthritis; biological agents; tumor necrosis factor- α inhibitor; certolizumab pegol.

Contact: Yulia Yuryevna Grabovetskaya; dr.grabovetskaya@mail.ru

For reference: Grabovetskaya Yu Yu. Experience with early use of certolizumab pegol in able-bodied patients with axial spondyloarthritis in the framework of a model for clinical statistical groups. *Sovremennaya Revmatologiya*=Modern Rheumatology Journal. 2020;14(3):97–101. DOI: 10.14412/1996-7012-2020-3-97-101

Аксиальный спондилоартрит (аксСпА) относится к гетерогенной группе спондилоартритов (СпА) и характеризуется преимущественным поражением позвоночника и крестцово-подвздошных суставов (КПС). [1]. Согласно критериям ASAS (Assessment of SpondyloArthritis international

Society) 2009 г., аксСпА может быть классифицирован как нерентгенологический аксСпА (нр-аксСпА) и анкилозирующий спондилит (АС), отличительной особенностью которых является наличие рентгенологических признаков сакроилиита (СИ) при АС или активного СИ по данным маг-

нитно-резонансной томографии (МРТ) при нр-аксСпА [2]. АС — хроническое воспалительное заболевание из группы СпА, сопровождающееся обязательным поражением КПС и/или позвоночника с потенциальным исходом в анкилоз, а также частым вовлечением в патологический процесс энтезисов и периферических суставов [1]. Распространенность АС варьируется в зависимости от географической зоны и составляет приблизительно 0,1–0,3% [3]. В России насчитывается более 150 тыс. таких больных [4]. Манифестация аксСпА происходит, как правило, в молодом возрасте. В России, по данным исследования, проведенного в 29 клинических центрах, было показано, что АС характеризуется высокой активностью, частым поражением тазобедренных суставов, плохим функциональным статусом, потерей трудоспособности у 31% больных в среднем через 15 лет после начала заболевания [5]. Нр-аксСпА многими авторами рассматривается как начальная стадия АС, поскольку у 50–70% пациентов в течение 5 лет появляются рентгенологические признаки достоверного СИ [2]. Однако естественная эволюция аксСпА остается предметом дискуссий из-за наличия гендерных различий (большинство пациентов с нр-аксСпА — лица женского пола), а также из-за отсутствия у значительной части пациентов с нр-аксСпА структурного прогрессирования с исходом в АС [6]. По данным когортных наблюдений и рандомизированных клинических исследований, качество жизни (по шкалам ASQoL, SF-36, EQ-5D) и показатели активности заболевания — BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index), ASDAS-CPB (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score по уровню СРБ), оценка боли у пациентов с нр-аксСпА, несмотря на отсутствие у них структурных повреждений, сопоставимы с таковыми у пациентов с АС [3, 7]. Поэтому назначение лекарственной терапии у этих пациентов проводится по тем же принципам, что и при АС [8, 9].

При аксСпА воспалительная активность тесно взаимосвязана с развитием структурных изменений и ухудшением функции [8], и целями терапии являются оптимизация долгосрочного качества жизни, связанного со здоровьем, социальная адаптация посредством контроля признаков и симптомов, предотвращение структурных повреждений, нормализация или сохранение функции, минимизация сопутствующих заболеваний [10]. При этом подчеркивается важность раннего начала лечения, в период так называемого окна возможностей, которое предполагает вероятность изменения естественного развития заболевания и предотвращения потери трудоспособности [11, 12]. По данным субанализа исследования, проведенного J. Kay и соавт. [13], при исходно одинаковой активности заболевания, эффективность терапии была выше у пациентов с продолжительностью заболевания менее 5 лет по сравнению с больными с большей длительностью болезни.

Сегодня одним из эффективных методов лечения АС является применение генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), для которых доказана способность замедлять развитие структурных повреждений [14–18]. К факторам риска развития структурных изменений относят высокую активность заболевания по индексу ASDAS-CPB [19], наличие синдесмофитов в исходный период [20] и сочетание МРТ-признаков остейта, носительства HLA-B27 и высокого уровня СРБ [21]. Согласно современным рекомендациям по лечению аксСпА [8, 22], назначение ГИБП

показано пациентам со стабильно высокой активностью заболевания, несмотря на прием нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в качестве противовоспалительной терапии первой линии. Предпочтительным методом оценки активности заболевания является индекс ASDAS-CPB или ASDAS-COЭ [9].

Среди ГИБП наиболее изученный класс препаратов — ингибиторы фактора некроза опухоли α (иФНО α), которые успешно применяются в лечении АС и других ревматических заболеваний уже около 20 лет. В настоящее время для терапии АС зарегистрировано пять оригинальных иФНО α : адалимумаб, цертолизумаб пэггол (ЦП), голимумаб, инфликсимаб и этанерцепт. По данным систематического обзора и метаанализа 20 рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), иФНО α достоверно превосходят плацебо по снижению значений BASDAI и BASFI (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index) [23, 24], также пациенты с АС, получающие эти препараты, в 4,7 раза чаще достигают 40% улучшения по критериям ASAS40 в течение первых 12 нед лечения (отношение шансов 4,73; 95% доверительный интервал 3,75–5,98) [24]. Применение иФНО α при нр-аксСпА также показало высокую эффективность данного лечения в отношении как снижения BASDAI и BASFI, так и достижения ASAS40 [24]. По данным метаанализов РКИ, применение иФНО α не увеличивало риск развития побочных эффектов и онкологических заболеваний. Вместе с тем при использовании препаратов этой группы требуется проведение мониторинга состояния пациентов из-за возможности развития инфекционных осложнений, в первую очередь реактивации туберкулеза [25–27].

Все иФНО α сопоставимы по эффективности в отношении основных клинических симптомов аксСпА [8, 23], однако при наличии внескелетных проявлений (воспалительные заболевания кишечника, увеит) предпочтение отдается назначению только четырех из них — адалимумаба, ЦП, голимумаба и инфликсимаба [8]. При этом рекомендации ASAS/EULAR (European League Against Rheumatism) 2016 г. подчеркивают необходимость индивидуального подбора терапии, принимая во внимание мнение пациента и экономическую эффективность лечения, которая включает в себя и прямую стоимость препаратов, и прямые расходы. Поскольку аксСпА развивается у лиц молодого возраста, важным аспектом, определяющим качество жизни, является возможность планирования семьи и рождения детей [28]. Эти вопросы требуют обязательного обсуждения с больными при назначении терапии, объяснения необходимости достижения ремиссии или минимальной активности заболевания перед планируемым зачатием [9]. Тем не менее остается вероятность незапланированной беременности, которая у пациенток с ревматическими заболеваниями составляет около 50% [29]. Чтобы избежать отмены ГИБП после подтверждения беременности, целесообразно еще до зачатия назначить препарат, который потенциально может обеспечить контроль активности заболевания и при необходимости будет применяться на всем протяжении беременности и лактации. Из зарегистрированных на сегодня ГИБП таким препаратом является ЦП, не содержащий Fc-фрагмент и не проникающий через плацентарный барьер [30].

Важную роль играет доступность генно-инженерной биологической терапии. В Калининградской области под

медицинским наблюдением находятся 502 больных аксСпА, из них около 12,0% нуждаются в назначении ГИБП. Федеральное и/или региональное льготное обеспечение препаратами из группы ГИБП в настоящее время доступно для 20 больных, еще 33 пациента в течение 2019 г. получили ГИБП в рамках клинико-статистических групп (КСГ), что суммарно составило 88,3% обеспеченности данной терапией.

Из 53 пациентов с аксСпА, получающих ГИБП в Калининградской области, большинство составляют лица мужского пола (58,5%). Средний возраст больных — 33,1±12,6 года, средняя длительность заболевания — 17,3±9,6 года, время от появления первых симптомов до установления диагноза — 8,7±2,0 года. Показаниями для назначения ГИБП у подавляющего большинства пациентов (92,4%) были сохраняющаяся высокая активность и неэффективность стандартной терапии, а у 7,6% — непереносимость предшествующей терапии. Распределение по группам препаратов было следующим: иФНОα получали 44 (83,0%) пациента, ингибиторы интерлейкина 17 — 6 (11,3%) и ингибиторы янус-киназы (off label) — 3 (5,7%). С 2010 по 2017 г. от момента выявления показаний к назначению ГИБП до их первого применения в среднем проходило 54,0±18,0 мес, тогда как в 2018–2019 гг. — 10,0±4,2 мес. Существенное сокращение сроков ожидания начала терапии ГИБП и препаратами из группы «малых молекул» стало возможным благодаря внедрению в регионе новых способов оплаты медицинской помощи по КСГ, т. е. группам заболеваний, относящихся к одному профилю медицинской помощи и сходных по используемым методам диагностики и лечения пациентов, а также средней ресурсоемкости — стоимости, структуре затрат и набору используемых ресурсов [31]. Данная модель финансирования позволила существенно повысить доступность генно-инженерной биологической терапии (ГИБТ) для пациентов с аксСпА.

Представляем клиническое наблюдение, которое демонстрирует эффективность внедрения КСГ для оказания специализированной медицинской помощи в условиях стационара молодым пациентам трудоспособного возраста с ранним аксСпА.

Пациентка А., 22 лет, обратилась к врачу в апреле 2017 г. с жалобами на боль воспалительного характера в голеностопных и лучезапястных суставах, симметричные артриты проксимальных межфаланговых суставов кистей. Консультирована терапевтом, установлен диагноз «полиартрит неуточненный», рекомендован прием НПВП в режиме «по требова-

нию». В декабре 2017 г. присоединилась боль в грудном и пояснично-крестцовом отделах позвоночника воспалительного характера, выраженная скованность в них и в шейном отделе, рецидивирующие синовиты коленных суставов. Направлена к ревматологу. По данным обследования: Нв — 105 г/л, эр. — 4,5·10¹²/л, тр. — 445·10⁹/л, л. — 6,2·10¹²/л, СОЭ — 56 мм/ч, СРБ — 96 ммоль/л, ревматоидный фактор, антитела к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП), антинуклеарный фактор, антитела к ДНК, антитела к хламидиям, иерсиниям не выявлены, HLA-B27 отрицательный. Рентгенограммы кистей и дистальных отделов стоп, коленных суставов, костей таза без патологических изменений. Семейный анамнез по ревматическим заболеваниям, в том числе СпА, псориазу неотягощен. На основании клинической картины был установлен диагноз: серонегативный ревматоидный артрит, ранняя стадия, активность высокая (DAS28 7,4), рентгенологическая стадия 0–I, АЦЦП негативный, функциональная недостаточность 2. Назначены сульфасалазин 2 г/сут, НПВП. Через 3 мес в связи с сохраняющейся высокой активностью была проведена коррекция терапии: сульфасалазин отменен, назначен метотрексат (МТ) 10 мг/нед с последующей эскалацией дозы до 20 мг/нед, проведена пульс-терапия метилпреднизолоном (суммарно 6 г), однако высокая клинико-лабораторная активность сохранялась. В октябре 2018 г. присоединилась боль в области ахилловых сухожилий, подошвенной фасции, надостных мышц. При МРТ КПС выявлены признаки активного двустороннего СИ. Диагноз был пересмотрен на нр-аксСпА, доза МТ увеличена до 25 мг/нед, последовательно проведено три пункции коленных суставов с эвакуацией до 80 мл синовиальной жидкости, с декабря 2018 г. по июнь 2019 г. выполнено два внутрисуставных введения глюкокортикостероидов (бетаметазон) в голеностопные суставы.

Несмотря на проводимую терапию, у пациентки сохранялась высокая клинико-лабораторная активность аксСпА, в связи с чем было принято решение о начале ГИБТ. С учетом клинических проявлений заболевания: нерентгенологическая стадия аксСпА, наличие периферического артрита и энтезитов, детородный возраст пациентки было решено назначить ЦП (Симзия®). В присвоении группы инвалидности пациентке было отказано, и терапия была инициирована в рамках КСГ. В июне 2019 г., после проведения стандартного скрининга, начато введение ЦП в соответствии с инструкцией по медицинскому применению препарата: индукционная доза 400 мг в недели 0, 2 и 4, затем поддерживающая доза — 400 мг 1 раз в

Показатели активности аксСпА на фоне терапии ЦП
Indicators of axSpA activity during CP therapy

Дата	СОЭ, мм/ч	СРБ, мг/л	BASDAI	ASDAS-CPB	MASES	Боль в спине (ЧРШ)
Исходная активность аксСпА						
Июнь 2019 г.	105	77,7	8,6	5,2	13	10
Активность аксСпА на фоне терапии ЦП						
Июль 2019 г.	23	0,4	7,7	4,8	11	8
Июль 2019 г.	15	0,6	4,5	3,7	10	6
Август 2019 г.	14	3,3	4,1	2,9	2	6
Сентябрь 2019 г.	12	6	4,3	2,6	2	3
Октябрь 2019 г.	18	1,43	2,9	1,7	3	1
Ноябрь 2019 г.	8	1,2	2,6	1,6	2	0
Декабрь 2019 г.	16	2,4	3,1	1,3	0	1
Январь 2020 г.	19	2,9	2,5	1,2	1	0

Примечание. MASES (Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesis Scores) — Маастрихтский индекс энтезита для анкилозирующего спондилита (0–13 баллов); ЧРШ — числовая рейтинговая шкала боли (0–10 баллов).

Note. MASES — Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesis Scores (0–10 scores); NRS — numerical pain rating scale (0–10 scores).

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ / CLINICAL OBSERVATIONS

4 нед. Клинический ответ наблюдался уже на этапе инициации терапии, а к 16-й неделе была достигнута низкая клинко-лабораторная активность (см. таблицу). В настоящее время пациентка продолжает лечение ЦП 400 мг 1 раз в 4 нед и МТ 25 мг/нед. Планируется постепенное снижение дозы МТ вплоть до полной отмены в рамках подготовки к беременности.

Обсуждение

Клинические проявления аксСпА гетерогенны, что затрудняет его диагностику, особенно на ранней стадии, когда отсутствуют патогномичные рентгенологические признаки структурных изменений в области КПС. МРТ позволяет выявлять ранние симптомы СИ, однако они не всегда специфичны. Так, МРТ-признаки остеоита КПС выявляются, по данным разных авторов, у 25% здоровых добровольцев, у 23% пациентов с неспецифической болью в спине, у 30–40% спортсменов, у 23–36% призывников [32] и у 57% рожавших женщин [33]. С учетом этих ограничений диагноз аксСпА должен основываться не только на данных МРТ, но и на анализе всего комплекса клинических проявлений и лабораторных показателей. Часто от момента появления первых симптомов заболевания до окончательного установления диагноза проходят многие месяцы и годы (нередко от 5 до 14 лет) [3, 6, 34]. За это время болезнь прогрессирует, появляются необратимые структурные повреждения, которые существенно ограничивают функциональные возможности пациента.

Приведенный клинический пример иллюстрирует успешность ранней диагностики и своевременного начала терапии при нр-аксСпА. Раннее назначение ГИБП и тщательный мониторинг клинических и лабораторных показате-

телей позволяют в условиях реальной клинической практики добиться значимого снижения активности заболевания. Применение модели КСГ «Лечение с применением ГИБП в случае отсутствия эффективности базисной терапии» для круглосуточного и дневного стационара дает возможность назначать эффективную терапию молодым пациентам с небольшой продолжительностью аксСпА. Выбор конкретного ГИБП проводится с учетом клинических проявлений заболевания, сопутствующих состояний и ряда других факторов. В представленном случае выбор препарата был обусловлен его доказанной высокой эффективностью в лечении нр-аксСпА и АС. По данным регистрационного исследования RAPID-axSpA, применение ЦП приводило к быстрому и стойкому уменьшению воспаления, а также замедлению рентгенологического прогрессирования по индексу mSASSS [14]. В 2019 г. были опубликованы результаты первого исследования, посвященного применению ГИБП (ЦП) у пациентов с нр-аксСпА с 52-недельным плацебо-контролируемым периодом. Показаны высокая эффективность и статистически значимое преимущество иФНОα по сравнению с препаратами стандартной терапии (НПВП): ASAS40 на неделе 52 достигли 56,6 и 15,8% пациентов соответственно [35]. В нашем клиническом наблюдении назначение молодой пациентке с нр-аксСпА ЦП в течение короткого времени позволило добиться низкой активности заболевания, сохранить трудоспособность и существенно улучшить качество жизни.

Таким образом, высокая эффективность и особая структура молекулы ЦП позволяют рекомендовать его для терапии пациентов с нр-аксСпА.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Эрдес ШФ, Бадюкин ВВ, Бочкова АГ и др. О терминологии спондилоартитов. Научно-практическая ревматология. 2015;53(6):657-60. [Erdes ShF, Badokin VV, Bochkova AG, et al. On the terminology of spondyloarthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(6):657-60. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2015-657-660
2. Дубинина ТВ, Эрдес ШФ. Причины поздней диагностики анкилозирующего спондилита в клинической практике. Научно-практическая ревматология. 2010; 48(2):43-8. [Dubinina TV, Erdes ShF. Reasons for late diagnosis of ankylosing spondylitis in clinical practice. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2010;48(2):43-8. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2010-1415
3. Румянцева ДГ, Эрдес ШФ. Аксиальный спондилоартрит: современный взгляд на концепцию и эволюцию болезни. Современная ревматология. 2019;13(4):4-10. [Rumyantseva DG, Erdes ShF. Axial spondyloarthritis: a current look at the concept and evolution of the disease. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2019;13(4):4-10. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2019-4-4-10
4. Лиля АМ, Древалъ РО, Инамова ОВ и др. Медико-экономический анализ влияния инвалидизации, ассоциированной с ревматическими заболеваниями, на экономику страны с учетом реализации пенсионной реформы. Современная ревматология. 2019;13(4):18-25. [Lila AM, Dreval' RO, Inamova OV, et al. Medical and economic analysis of the impact of rheumatoid disease-associated disability on the country's economy in terms of implementation of pension reforms. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2019;13(4):18-25. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2019-4-18-25
5. Волнухин ЕВ, Галушко ЕА, Бочкова АГ и др. Клиническое многообразие анкилозирующего спондилита в реальной практике врача-ревматолога в России (часть 1). Научно-практическая ревматология. 2012;50(2):44-9. [Volnukhin EV, Galushko EA, Bochkova AG, et al. Clinical diversity of ankylosing spondylitis in the real practice of a rheumatologist in Russia (Part 1). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2012;50(2):44-9. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2012-1272
6. Baraliakos X, Braun J. Non-radiographic axial spondyloarthritis and ankylosing spondylitis: what are the similarities and differences? *RMD Open*. 2015 Aug 15;1(Suppl 1):e000053. doi: 10.1136/rmdopen-2015-000053. eCollection 2015.
7. Lopez-Medina C, Ramiro S, van der Heijde D, et al. Characteristics and burden of disease in patients with radiographic and non-radiographic axial Spondyloarthritis: a comparison by systematic literature review and meta-analysis. *RMD Open*. 2019 Nov 21; 5(2):e001108. doi: 10.1136/rmdopen-2019-001108. eCollection 2019.
8. Van der Heijde D, Ramiro S, Landew OR, et al. 2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2017 Jun; 76(6):978-91. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210770. Epub 2017 Jan 13.
9. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации. Анкилозирующий спондилит (KP 252). [Ministry of health of the Russian Federation. Clinical recommendations. Ankylosing spondylitis (KR 252)].
10. Smolen JS, Schöls M, Braun J, et al. Treating axial spondyloarthritis and peripheral spondyloarthritis, especially psoriatic arthritis, to target: 2017 update of recommendations by an international task force. *Ann Rheum Dis*. 2018 Jan;77(1):3-17. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211734. Epub 2017 Jul 6.
11. Maksymowich WP, Morency N, Conner-Spady B, Lambert RG. Suppression of inflammation and effects on new bone formation in ankylosing spondylitis: evidence for a window of opportunity in disease modification. *Ann Rheum Dis*. 2013 Jan;72(1):23-8. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200859. Epub 2012 May 5.
12. Robinson PC, Brown MA. The window of opportunity: a relevant concept for axial spondyloarthritis. *Arthritis Res Ther*. 2014; 16(3):109. doi: 10.1186/ar4561.

13. <https://acrabstracts.org/abstract/earlier-treatment-of-non-radiographic-axial-spondyloarthritis-with-certolizumab-pegol-results-in-improved-clinical-and-patient-reported-outcomes/>
14. Van der Heijde D, Baraliakos X, Hermann KA, et al. Limited radiographic progression and sustained reductions in MRI inflammation in patients with axial spondyloarthritis: 4-year imaging outcomes from the RAPID-axSpA phase III randomised trial. *Ann Rheum Dis.* 2018 May;77(5):699-705. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-212377. Epub 2018 Jan 17.
15. Braun J, Baraliakos X, Hermann KG, et al. The effect of two golimumab doses on radiographic progression in ankylosing spondylitis: results through 4 years of the GO-RAISE trial. *Ann Rheum Dis.* 2014 Jun;73(6):1107-13. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-203075. Epub 2013 May 3.
16. Baraliakos X, Braun J, Deodhar A, et al. Secukinumab demonstrates low radiographic progression and sustained efficacy through 4 years in patients with active ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2018;77:997-8. doi:10.1136/annrheumdis-2018-eular.1396
17. Maas F, Arends S, Brouwer E, et al. Reduction in Spinal Radiographic Progression in Ankylosing Spondylitis Patients Receiving Prolonged Treatment With Tumor Necrosis Factor Inhibitors. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2017 Jul;69(7):1011-1019. doi: 10.1002/acr.23097. Epub 2017 Jun 9.
18. Molnar C, Scherer A, Baraliakos X, et al. TNF blockers inhibit spinal radiographic progression in ankylosing spondylitis by reducing disease activity: results from the Swiss Clinical Quality Management cohort. *Ann Rheum Dis.* 2018 Jan;77(1):63-9. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211544. Epub 2017 Sep 22.
19. Poddubnyy D, Protopopov M, Haibel H, et al. High disease activity according to the Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score is associated with accelerated radiographic spinal progression in patients with early axial spondyloarthritis: results from the German Spondyloarthritis Inception Cohort. *Ann Rheum Dis.* 2016 Dec;75(12):2114-18. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209209. Epub 2016 Apr 28.
20. Baraliakos X, Listing J, Rudwaleit M, et al. Progression of radiographic disease in patients with ankylosing spondylitis: defining the central role of syndesmophytes. *Ann Rheum Dis.* 2007 Jul;66(7):910-5. doi: 10.1136/ard.2006.066415. Epub 2007 Feb 28.
21. Dougados M, Sepriano A, Molto A, et al. Sacroiliac radiographic progression in recent onset axial spondyloarthritis: the 5-year data of the DESIR cohort. *Ann Rheum Dis.* 2017 Nov;76(11):1823-28. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211596. Epub 2017 Jul 6.
22. 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 Rheumatol.* 2016 Feb;68(2):282-98. doi: 10.1002/art.39298. Epub 2015 Sep 24.
23. Wang R, Dasgupta A, Ward MM. Comparative Efficacy of Tumor Necrosis Factor- α Inhibitors in Ankylosing Spondylitis: A Systematic Review and Bayesian Network Metaanalysis. *J Rheumatol.* 2018 Apr;45(4):481-90. doi: 10.3899/jrheum.170224. Epub 2018 Jan 15.
24. Callhoff J, Sieper J, Weil A, et al. Efficacy of TNF α blockers in patients with ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis: a meta-analysis. *Ann Rheum Dis.* 2015 Jun;74(6):1241-8. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-205322. Epub 2014 Apr 9.
25. Hou LQ, Jiang GX, Chen YF, et al. The Comparative Safety of TNF Inhibitors in Ankylosing Spondylitis-a Meta-Analysis Update of 14 Randomized Controlled Trials. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2018 Apr;54(2):234-43. doi: 10.1007/s12016-017-8623-6.
26. 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. doi: 10.1080/14740338.2016.1238458.
27. Minozzi S, Bonovas S, Lytras T, et al. Risk of infections 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):11-34. doi: 10.1080/14740338.2016.1240783.
28. Лила АМ. Здоровая и полноценная семья пациента с иммуновоспалительным заболеванием: актуальные вопросы и пути их решения. Что может предложить современная медицина? Современная ревматология. 2018;12(1):93-100.
- [Lila AM. A healthy and nuclear family of a patient with inflammatory disease: topical issues and ways of their solution. What can modern medicine offer? *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal.* 2018;12(1):93-100. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2018-1-93-100
29. Kavanaugh A, Cush JJ, Ahmed MS, et al. Proceedings from the American College of Rheumatology Reproductive Health Summit: the management of fertility, pregnancy, and lactation in women with autoimmune and systemic inflammatory diseases. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2015 Mar;67(3):313-25. doi: 10.1002/acr.22516.
30. Mariette X, Fbrger F, Abraham B, et al. Lack of placental transfer of certolizumab pegol during pregnancy: Results from CRIB, a prospective, postmarketing, pharmacokinetic study. *Ann Rheum Dis.* 2018 Feb;77(2):228-33. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-212196. Epub 2017 Oct 13.
31. Методические рекомендации по способам оплаты медицинской помощи за счет средств обязательного медицинского страхования (МЗ РФ Федеральный фонд обязательного медицинского страхования. Протокол заседания от 18.12.15 №06/11/20).
- [Methodological recommendations on ways to pay for medical care at the expense of mandatory medical insurance (Ministry of health of the Russian Federation Federal Fund for mandatory medical insurance. Protocol of the meeting dated 18.12.15 №06/11/20)].
32. Lukas C, Cyteval C, Dougados M, Weber U. MRI for diagnosis of axial spondyloarthritis: major advance with critical limitations 'Not everything that glitters is gold (standard)'. *RMD Open.* 2018 Jan 12;4(1):e000586. doi: 10.1136/rmdopen-2017-000586. eCollection 2018.
33. De Winter J, de Hooge M, van de Sande M, et al. Magnetic Resonance Imaging of the Sacroiliac Joints Indicating Sacroiliitis According to the Assessment of Spondylo-Arthritis international Society Definition in Healthy Individuals, Runners, and Women With Postpartum Back Pain. *Arthritis Rheumatol.* 2018 Jul;70(7):1042-48. doi: 10.1002/art.40475. Epub 2018 May 23.
34. Danve A, Deodhar A. Axial spondyloarthritis in the USA: diagnostic challenges and missed opportunities. *Clin Rheumatol.* 2019 Mar;38(3):625-34. doi: 10.1007/s10067-018-4397-3. Epub 2018 Dec 26.
35. Deodhar A, Gensler LS, Kay J, et al. A Fifty-Two-Week, Randomized, Placebo-Controlled Trial of Certolizumab Pegol in Nonradiographic Axial Spondyloarthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2019 Jul;71(7):1101-11. doi: 10.1002/art.40866. Epub 2019 May 28.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

10.05.2020/13.08.2020/25.08.2020

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.

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

Низкопенетрантная мутация R92Q (p.Arg121Gln) гена *TNFRSF1A*: значение и варианты фенотипов. Успешный опыт применения ингибитора интерлейкина 1 канакинумаба у пациентки – носительницы мутации R92Q с тяжелым фенотипом TRAPS

Федоров Е.С.¹, Салугина С.О.¹, Захарова Е.Ю.², Каменец Е.А.², Герасименко А.Н.¹

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва; ²ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. акад. Н.П. Бочкова», Москва

¹Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; ²Россия, 115522, Москва, ул. Москворечье, 1

Статья посвящена оценке мутации/полиморфизма R92Q (p.Arg121Gln) гена *TNFRSF1A*, ассоциированного с моногенным аутовоспалительным заболеванием – TRAPS (Tumor Necrosis Factor Receptor-Associated Periodic Syndrome). Приводятся данные о частоте этого гена в общей популяции, которая составляет 1,3% и значительно превышает частоту TRAPS. Описаны варианты фенотипов, ассоциированных с его мутацией – от бессимптомного носительства до развития тяжелого системного аутовоспалительного состояния с персистирующей фебрильной лихорадкой и значительным повышением уровня острофазовых маркеров воспаления, не отвечающих на стандартную антиревматическую терапию. Представлено клиническое наблюдение высокой эффективности моноклональных антител к интерлейкину 1β – канакинумаба у пациентки с тяжелым фенотипом TRAPS, у которой имелись мутация R92Q, а также гормональная зависимость. Терапия канакинумабом привела к полному купированию всех проявлений заболевания и отмене глюкокортикоидов. Авторы делают вывод, что решение о назначении терапии генно-инженерными биологическими препаратами должно приниматься на основании клинической тяжести заболевания, а не варианта обусловившей его мутации.

Ключевые слова: аутовоспалительные заболевания; Tumor Necrosis Factor Receptor-Associated Periodic Syndrome; низкопенетрантная мутация R92Q; канакинумаб.

Контакты: Евгений Станиславович Федоров; evg2103@mail.ru

Для ссылки: Федоров ЕС, Салугина СО, Захарова ЕЮ и др. Низкопенетрантная мутация R92Q (p.Arg121Gln) гена *TNFRSF1A*: значение и варианты фенотипов. Успешный опыт применения ингибитора интерлейкина 1 канакинумаба у пациентки – носительницы мутации R92Q с тяжелым фенотипом TRAPS. Современная ревматология. 2020;14(3):102–110. DOI: 10.14412/1996-7012-2020-3-102-110

Low-penetrance R92Q (p.Arg121Gln) mutation in the *TNFRSF1A* gene: the significance and variants of phenotypes. Successful experience with the interleukin-1 inhibitor canakinumab in a female patient, who is a carrier of R92Q mutation with a severe TRAPS phenotype

Fedorov E.S.¹, Salugina S.O.¹, Zakharova E.Yu.², Kamenets E.A.², Gerasimenko A.N.¹

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow; ²Acad. N.P. Bochkov Research Center of Medical Genetics, Moscow

¹34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia; ²1, Moskvorechye St., Moscow 115522, Russia

The paper is devoted to the assessment of the R92Q (p.Arg121Gln) mutation/polymorphism in the *TNFRSF1A* gene associated with the monogenic autoinflammatory disease – Tumor Necrosis Factor Receptor-Associated Periodic Syndrome (TRAPS). It gives data on the frequency of this gene in the general population, which is 1.3% and significantly exceeds the incidence of TRAPS. The authors describe the variants of phenotypes associated with its mutation from asymptomatic carriage to the development of a severe systemic autoinflammatory state with persistent febrile fever and a significant increase in the level of acute-phase inflammatory markers that do not respond to standard antirheumatic therapy. They present a clinical case of the high efficiency of the anti-interleukin 1β monoclonal antibody canakinumab in a female patient with a severe TRAPS phenotype, who had the R92Q mutation and hormonal dependence. Canakinumab therapy led to complete relief from all manifestations of the disease and to discontinuation of glucocorticoids. The authors conclude that the decision to prescribe therapy with biological agents should be made on the basis of the clinical severity of the disease rather than a variant of the mutation that caused it.

Keywords: autoinflammatory diseases; Tumor Necrosis Factor Receptor-Associated Periodic Syndrome; low-penetrance R92Q mutation; canakinumab.

Contact: Evgeny Stanislavovich Fedorov; evg2103@mail.ru

For reference: Fedorov ES, Salugina SO, Zakharova EYu, et al. Low-penetrance R92Q (p.Arg121Gln) mutation in the *TNFRSF1A* gene: the significance and variants of phenotypes. Successful experience with the interleukin-1 inhibitor canakinumab in a female patient, who is a carrier of R92Q mutation with a severe TRAPS phenotype. *Sovremennaya Revmatologiya*=Modern Rheumatology Journal. 2020;14(3):102–110. DOI: 10/14412/1996-7012-2020-3-102-110

В конце XX в. благодаря достижениям молекулярной и медицинской генетики появилось учение об аутовоспалении и моногенных аутовоспалительных заболеваниях (мАВЗ) как патологии системы естественного иммунитета. Это учение выросло из проблемы наследственных периодических лихорадок. Аутовоспалительными заболеваниями (АВЗ) / синдромами человека называют гетерогенную группу редких генетически детерминированных состояний, характеризующихся непровоцируемыми приступами воспаления и манифестирующих лихорадкой и клиническими симптомами, напоминающими ревматические, при отсутствии аутоиммунных или инфекционных причин [1–3]. Интерес к этим редким заболеваниям обусловлен не только их тяжестью и риском развития такого жизнеугрожающего осложнения, как АА-амилоидоз почек, но и в значительной мере тем, что они представляют собой естественную биологическую модель системного воспалительного процесса с четко установленной причиной в виде мутации одного гена, продукт которого вовлечен в функционирование системы естественного (врожденного) иммунитета. В ходе изучения проблемы стало понятно, что АВЗ являются многие распространенные мультифакторные заболевания с полигенной предрасположенностью: ювенильный артрит с системным началом, болезнь Стилла взрослых, подагра и даже атеросклероз [3–6]. К классическим мАВЗ относится и TRAPS (Tumor Necrosis Factor Receptor-Associated Periodic Syndrome) [1, 7]. TRAPS — наследственное мАВЗ с аутосомно-доминантным типом наследования, обусловленное мутацией гена *TNFRSF1A*, расположенного на коротком плече 12-й пары хромосом (12p13) и кодирующего рецептор I типа к фактору некроза опухоли α (ФНО α) [1]. Заболевание протекает в виде повторяющихся затяжных атак фебрильной лихорадки продолжительностью от 1 до 3 нед, у ряда больных лихорадочный период может достигать 5–6 нед или (реже) 2–3 дней [3, 8, 9]. Интервалы между атаками обычно составляют 4–6 мес. Подъемы температуры сопровождаются различными системными проявлениями.

Основные проявления TRAPS [8]:

- затяжная фебрильная лихорадка;
- интенсивная боль в животе;
- характерная незудящая эритематозная сыпь с «ажурными» краями;
- односторонний, как правило, периорбитальный эритематозный отек;
- распространяющаяся по конечностям (от центра к периферии) болезненная эритема;
- боль в мышцах, обусловленная фасциитом, располагающимся под распространяющейся эритемой;
- артралгии, неэрозивный артрит;
- болезненный конъюнктивит, реже — увеит;
- боль в грудной клетке вследствие асептического плеврита;
- боль в мошонке;
- головная боль;
- лимфаденопатия;
- значительное повышение уровня острофазовых маркеров воспаления.

Тип мутации в значительной мере определяет тяжесть течения и прогноз заболевания [10]. Наиболее тяжелое течение с высоким риском развития АА-амилоидоза характерно для пациентов, имеющих мутацию, приводящую к замене остатка цистеина на другую аминокислоту в белковом продукте гена. Это явление в генетике получило название

«пенетрантность», т. е. частота проявления фенотипа (признака или болезни), детерминированного доминантным аллелем или рецессивным аллелем в гомозиготном состоянии и экспрессивностью (степенью выраженности проявления действия мутантного гена у индивида) [11]. В соответствии с этим предложена следующая классификация аллельных вариантов у пациентов с АВЗ [12]:

1. Достоверно патогенный вариант, который отчетливо ассоциируется с определенным аутовоспалительным фенотипом. Примером таких вариантов является мутация p.M694V у пациентов с семейной средиземноморской лихорадкой или мутации гена *TNFRSF1A*, приводящие к замене цистеинового остатка в белковом продукте гена у пациентов с TRAPS.

2. Варианты с неопределенным значением — частые варианты, связь которых с провоспалительным фенотипом противоречива, либо очень редкие и частные аллельные варианты. Эта группа включает два подтипа:

а) вариант, первоначально описанный как патогенный, в отношении которого впоследствии получена противоречивая информация: относительно высокая распространенность в популяции, явно превосходит распространенность мАВЗ. Примерами таких мутаций для TRAPS являются: R92Q (p.Arg121Gln) (NM_000243.2:c.442G>C) и P46L p.Pro75Leu (NM_001065.3:c.224C>T);

б) варианты, выявленные впервые, или варианты, достоверная информация о которых отсутствует.

3. Варианты, которые определенно не могут служить причиной развития АВЗ. Примером является мутация p.Arg202Gln гена *MEFV*.

Как видно из представленной классификации, вариант R92Q (p.Arg121Gln) гена *TNFRSF1A* широко распространен в популяции, его частота превышает таковую самого TRAPS. Эта мутация, расположенная в 4-м экзоне гена *TNFRSF1A*, по оценке впервые описавших ее исследователей, встречалась в хромосомах у 1,04% здоровых индивидов из североамериканской и ирландской популяций [13]. Сходные показатели приводятся в базе данных *Infervers*: при оценке экзона данная мутация выявляется в целом у 1,32% популяции, при этом в конкретных этносах частота ее несколько различается — от 0,32% у африканцев и 0,83% у латиноамериканцев до 1,68% у жителей Европы и 2,07% у евреев-ашкенази [14]. В здоровой популяции арабов-саудитов частота одновременного носительства мутаций R92Q и P46L составила 1,6% [15]. В итальянской популяции встречаемость мутации R92Q достигала 2,25% [16]. При молекулярно-генетическом исследовании 200 пациентов с периодическим лихорадочным синдромом неутонченного генеза в итальянской популяции распространенность мутации R92Q составила 2,45% и не отличалась от таковой в соответствующей здоровой популяции [16]. TRAPS относится к орфанным заболеваниям, частота его среди лиц в возрасте от 0 до 19 лет в Восточной и Центральной Европе — 1:1 080 000 [17]. Очевидно, что встречаемость указанной мутации в популяции значительно выше, чем TRAPS, т. е. большинство ее носителей остаются здоровыми. В то же время, по данным крупнейшего регистра пациентов с TRAPS — Eurofever/Eurotraps, более трети пациентов (34%) были носителями мутации R92Q [9]. Еще большая частота пациентов с TRAPS — носителей мутации R92Q установлена в немецком наблюдательном исследовании: 83% детей с фенотипом TRAPS имели данную мутацию [18]. Е.И. Алексеева и соавт. [19], в процессе скрининга 90 пациентов с диагнозом «системный ювениль-

Клинико-лабораторная характеристика пациентов детского и взрослого возраста с TRAPS — носителей аллельного варианта R92Q, по данным различных серий наблюдений [19, 23]
 Clinical and laboratory characteristics of pediatric and adult patients with TRAPS, who are carriers of the R92Q allelic variant according to various series of observations [19, 23]

Показатель	К.М. Hull и соавт. [24]	N. Ravet и соавт. [22]	M. Gattorno и соавт. [25]	H.J. Lachmann и соавт. [9]	S. Federici и соавт. [26]	E. Ruiz-Ortiz и соавт. [23]	Е.И. Алексеева и соавт. [19]
Число пациентов, n	9	34	15	54	78	18	8
Пол (женский/мужской)	3/6	17/17	—	—	38/40	9/9	6/2
Возраст начала болезни, годы	22 (<1–53)	19	58±64	6 (0–53)	6 (3–19)	12 (1–43)	9,0 (8 мес – 10 лет)
Возраст установления диагноза, годы	—	—	—	—	—	16 (5–48)	—
Время между началом заболевания и установлением диагноза, годы	—	—	—	—	6,4 (3,4–25,9)	3 (0,3–25)	—
Длительность катамнеза, годы	—	—	—	—	13	5,5 (1–10)	—
Отягощенный семейный анамнез, %	—	21	7	19	—	28	—
Лихорадка >38,0 °C, %	100	48	100	94	100	100	100
Астения/утомляемость, %	—	—	—	—	72	44	—
Артралгии/артрит, %	89	48	17	66	65	61	100
Миалгии, %	89	48	53	66	28	39	—
Боль в животе, %	56	39	60	66	59	39	75
Рвота, %	—	—	40	26	26	6	—
Боль в грудной клетке (плевроперикардит), %	33	32	13	22	24	22	—
Кожная сыпь, %	78	36	33	30	20	28	100
Головная боль, %	—	16	53	39	5	33	87,5
Конъюнктивит, %	100	6	13	17	20	17	—
Периорбитальный отек, %	78	12	7	17	19	11	—
Шейная лимфаденопатия, %	—	19	60	52	26	17	100
Боль при глотании/фарингит, %	—	12	67	24	22	33	—
Язвы слизистой оболочки полости рта, %	—	—	40	14	15	17	—
Продолжительность атаки, дни	16 (6–30)	7,4	4,7±3,7	—	—	11 (2–160)	14 (8,5–20,5)
Частота атак в течение 1 года	11 (9–>12)	—	—	—	—	6 (0,3–50)	6 (2,11)
Повышение уровня острофазовых маркеров во время атаки, %	100	100	—	—	—	80	100
Частота развития амилоидоза, %	0	6,2	—	0	—	0	—

ный артрит» у 10 из них с ярко выраженным аутовоспалительным фенотипом выявили мутацию гена *TNFRSF1A*, причем в 8 случаях это была мутация R92Q. Всем этим пациентам диагноз был изменен на TRAPS. У 2 пациентов с данной мутацией отмечалось тяжелое течение заболевания, резистентное к терапии, в том числе генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП). В нашем исследовании, включавшем 184 пациента с диагнозами «аутовоспалительный синдром» и «системный ювенильный артрит», которым проводили определение генов *NLRP3* (ген криопирин-ассоциированного периодического синдрома), *TNFRSF1A* и *MVK* (ген синдрома дефицита мевалонат-киназы — Mevalonate Kinase Deficiency / периодического лихорадочного синдрома с гипериммуноглобулинемией D — Hyperimmunoglobulinemia D-syndrome, HIDS), мутации гена *TNFRSF1A* были выявлены в 10 случаях, из них в 2 имелась мутация R92Q (p.Arg121Gln) [20]. Таким образом, представленные данные свидетельствуют о том, что вариант R92Q гена *TNFRSF1A* нельзя рассматривать как неопасный полиморфизм.

Для выяснения клинического и патогенетического значения генетического варианта R92Q проведен ряд исследований. Так, при ретроспективном анализе клинической картины и течения заболевания у 18 носителей данного варианта, набранных за 10-летний период [21], предварительным европейским классификационным критериям для TRAPS удовлетворяли 56% пациентов. У большинства из них (61%) заболевание дебютировало в детском возрасте, средний возраст дебюта составил 7,6 года (1–15 лет). В подавляющем числе наблюдений клиническая картина включала рецидивирующие эпизоды фебрильной лихорадки, среди других симптомов отмечались артралгии/артрит, миалгии, астения/утомляемость, боль в животе, головная боль, боль при глотании, кожная сыпь и боль в грудной клетке. Реже встречались периорбитальная эритема, афты слизистой оболочки полости рта, увеличение шейных лимфатических узлов и конъюнктивит. Указанные симптомы в целом совпадали с результатами, полученными в ранее проведенных исследованиях, оценивавших клиническую картину синдрома, ассоциированного с мутацией R92Q. Так, почти во всех работах повторяющиеся эпизоды лихорадки наблюдались практически у каждого пациента и лишь в исследовании N. Ravet и соавт. этот симптом был отмечен менее чем у половины больных (48%) [22, 23]. В российской когорте пациентов с мутацией R92Q (n=8) у всех обследованных имелись фебрильная лихорадка, артриты/артралгии, сыпь, лимфаденопатия, гепато- и спленомегалия, у 87,5% отмечалась головная боль и у 75% — боль в животе [19]. Из таблицы видно, что российские пациенты по клинико-лабораторной характеристике были наиболее близки к североамериканским и британским больным, представленным в работе K.M. Hull и соавт. [24].

Интересные данные получены группой исследователей под руководством M. Gattorno [21], оценивавших клинико-лабораторные проявления у детей с TRAPS, у которых имелась структурная мутация (замена цистеинового остатка или T50M), а также у пациентов с периодическими атаками системного воспаления и мутацией R92Q гена *TNFRSF1A* в сопоставлении с группой детей с синдромом Маршалла (Periodic Fever, Aphthous Stomatitis, Pharyngitis, Adenitis, PFAPA). При сравнении пациентов со структурными мутациями и вариантом R92Q значительно большая частота отягощенного семейного анамнеза (81%) отмечалась у носите-

лей структурных мутаций, у которых была выявлена полная пенетрантность, в то же время при генетическом исследовании родителей 12 пациентов с мутацией R92Q один из родителей всегда являлся носителем того же генетического варианта, но не имел симптомов. Лихорадочные атаки у R92Q-позитивных пациентов в среднем продолжались 5,9 дня, что было в несколько раз меньше, чем у носителей структурных мутаций (15,3 дня), при этом частота атак в течение года была выше при мутации R92Q (в среднем 10,3), чем при структурных мутациях (4,6). Возраст дебюта заболевания у пациентов со структурными мутациями и мутацией R92Q был практически одинаковым — 3,1 и 3,6 года соответственно. В клинической картине у пациентов с мутацией R92Q по сравнению с носителями структурных мутаций не встречалась периорбитальная эритема, в то время как при структурных мутациях она имела в 36,3% случаев, также у пациентов с R92Q достоверно реже отмечалась боль в грудной клетке (у 5% против 27,2%), но у носителей этой низкопенетрантной мутации существенно чаще выявлялся афтозный стоматит — у 36,5% против 9,1%. В целом при оценке клинической картины у детей со структурными мутациями чаще, чем у носителей мутации R92Q, встречались боль в животе, сыпь и боль в конечностях, а у пациентов с мутацией R92Q — фарингит. Наблюдение за данной группой пациентов на протяжении 7 лет показало спонтанное прекращение лихорадочных эпизодов у 25% больных с мутацией R92Q, а также уменьшение более чем на 30% частоты фебрильных атак у 56%, что существенно отличало их от носителей структурных мутаций, у которых не зафиксировано спонтанного прекращения атак или уменьшения их частоты. У 6% пациентов с мутацией R92Q течение заболевания не изменилось, а у 13% оно перешло в хроническое и требовало непрерывной медикаментозной терапии [16]. В целом была отмечена отчетливая разница в клинической картине и течении заболевания между пациентами с TRAPS, имевшими высокопенетрантные/структурные мутации, и носителями мутации R92Q со значительно более легкой симптоматикой и течением заболевания [16, 21], что, однако, не исключает возможности развития у них тяжелых вариантов фенотипа. Оценивая исходы заболевания у пациентов с мутацией R92Q, большинство исследователей [9, 19, 24–26] отмечают отсутствие у них амилоидоза. В то же время N. Ravet и соавт. [22] наблюдали амилоидоз у 2 (6%) пациентов с мутацией R92Q. Таким образом, риск развития этого жизнеугрожающего осложнения TRAPS не исключен при наличии указанной мутации, хотя и значительно ниже, чем у носителей структурных мутаций (приводят к замене цистеинового остатка в рецепторе ФНО α I типа), частота амилоидоза у которых составляет 24% [7].

В работе A. D'Ossualdo и соавт. [21] среди обследованных лиц с периодическими фебрильными атаками и мутацией R92Q критериям PFAPA-синдрома удовлетворяли 5 пациентов. Это хорошо согласуется с представлением о том, что PFAPA является неспецифическим аутовоспалительным синдромом с периодическими атаками системного воспаления и благоприятным прогнозом, обусловленным наличием низкопенетрантных патогенных аллелей в генах, кодирующих разные молекулы системы естественного иммунитета, которую мы обсуждали ранее [27].

Предприняты попытки выяснить детали патогенеза TRAPS у носителей мутации R92Q. В одной из работ были тщательно обследованы 2 пациента, гомозиготных по данной

мутации [28]. Интересно, что все родственники одного из пробандов, гетерозиготные по мутации R92Q, имели аутовоспалительный фенотип различной степени выраженности, а все родственники другого пробанда, несущие эту же мутацию в гетерозиготном состоянии, были полностью асимптомными. При исследовании CD14⁺ моноцитов у пациентов с мутацией R92Q было показано, что экспрессия рецепторов к ФНО α 55кДа на мембранах и внутри этих клеток не отличалась от таковой у здоровых, но доля CD14⁺ клеток у носителей одной или двух копий R92Q была ниже, чем у индивидов с нормальными вариантами гена. Спонтанная секреция ррФНО55 и различных цитокинов в культуре периферических лейкоцитов у носителей варианта R92Q и нормальных вариантов гена не различалась. При стимуляции лейкоцитов ФНО α у носителей R92Q, в отличие от носителей нормальных вариантов, отсутствовала секреция интерлейкина (ИЛ) 6, а секреция хемокинов ИЛ8 и MCP1 была выше, чем у носителей дикого типа гена, причем в отношении MCP1 отмечался дозозависимый эффект мутации, т. е. у гомозигот это повышение было большим, чем у гетерозигот. Дозозависимый эффект мутации R92Q подтвержден российскими авторами, описавшими пациентку — гомозиготу по данной мутации с тяжелым течением аутовоспалительного фенотипа, в том числе с воспалительным заболеванием кишечника, расцененным как язвенный колит, сопровождавшимся кишечным кровотечением и резистентным к терапии, включая ингибитор ИЛ1 [28]. Несколько неожиданной оказалась отчетливая индукция секреции ИЛ12p40 у пациентов с мутацией R92Q после стимуляции. Индукции же реактивных форм кислорода у этих больных не отмечалось. При изучении индуцированного апоптоза нейтрофилов у пациентов с TRAPS со структурными мутациями была выявлена устойчивость нейтрофилов к апоптозу, вызванному ФНО α и циклогексимином. Частота индуцированного апоптоза у пациентов с R92Q-аллелем (как симптомных, так и клинически здоровых) не отличалась от таковой у здоровых индивидов с диким вариантом гена [21]. Также частота индуцированного апоптоза нейтрофилов не изменялась у пациентов с другим мАВ3 — синдромом HIDS/MKD, что указывает на то, что потеря чувствительности к стимуляции апоптоза нейтрофилов является чертой патогенеза TRAPS у носителей высокопенетрантных мутаций [21]. Был сделан вывод о различиях в патогенезе у пациентов с TRAPS — носителей мутаций, приводящих к замене цистеиновых остатков или мутации T50M, и у носителей низкопенетрантного аллельного варианта R92Q, который, по мнению авторов, является провоспалительным фактором только при наличии соответствующих генетических и средовых условий [21, 29]. Несмотря на данные о различии в функционировании рецептора к ФНО α типа I — продукта гена со структурной мутацией и мутацией R92Q, имеются указания на то, что последняя также может приводить к нарушению конфигурации белковой молекулы рецептора и усилению сигнала от такого измененного рецептора при взаимодействии с лигандом, и это может объяснять развитие провоспалительного фенотипа у носителей мутации R92Q [29].

Для лечения TRAPS, прежде всего его тяжелых вариантов с частыми рецидивами системного воспаления, затяжными атаками и высоким риском развития АА-амилоидоза, предлагалось использовать различные ГИБП [30]. Исходно речь шла о рекомбинантных рецепторах к ФНО α , в частности об этанерцепте, назначение которого представлялось

перспективным, однако при лечении этим препаратом в большой доле случаев развивалась вторичная неэффективность. Ингибиторы ФНО α на основе моноклональных антител к ФНО α не только не оказывали положительного действия, но и ухудшали течение заболевания. На первый план стали выходить ингибиторы ИЛ1. В рандомизированном контролируемом исследовании CLUSTER, установлены эффективность и безопасность канакиумаба — человеческого моноклонального антитела IgG1/к-изотипа к ИЛ1 β у пациентов с TRAPS, что послужило основанием к регистрации указанного препарата по данному показанию [30].

Представляются интересными случаи тяжелого течения TRAPS у ребенка с мутацией R92Q и проведенная терапия.

Пациентка С., 10 лет, русская, родилась от первой беременности, роды путем кесарева сечения, с пороком развития мочевой системы — экстропией мочевого пузыря, осложнившейся вторичным пиелонефритом. Семейный анамнез по периодическим лихорадкам и ревматической патологии не отягощен.

Больна с 9 лет. В дебюте — ежедневная лихорадка до 40 °С. Госпитализирована по месту жительства. В стационаре при поступлении других клинических проявлений, кроме фебрильной лихорадки, не выявлено. Отмечено повышение уровня острофазовых маркеров воспаления: СОЭ — 51–61 мм/ч, лейкоцитоз с нейтрофилезом (90%) и палочкоядерным сдвигом. Общий анализ мочи без патологии. На рентгенограмме легких определялись изменения, расцененные как проявление пневмонии. Проводилась антибактериальная терапия (цефтриаксон, амоксиклав, кларитромицин), на фоне которой возникала нестойкая, державшаяся менее суток макулезная сыпь на лице, бедрах, ягодицах, принятая за аллергическую реакцию на антибиотики. Через месяц после начала заболевания пациентка переведена в кардиоревматологическое отделение. Очага инфекции, способного объяснить персистирующую лихорадку, не выявлено. К этому времени отмечено увеличение СОЭ до 92 мм/ч, уровней лейкоцитов до 54·10⁹/л, СРБ до 12,6 мг/л, ферритина до 975 мкг/л. При трепанобиопсии костного мозга данных в пользу гемобластоза не получено. Трехкратный посев крови на стерильность отрицательный. Заболевание расценено как ювенильный артрит с системным началом. Проведены пульс-терапия метилпреднизолоном в дозе 750 мг внутривенно в течение 3 дней с последующим назначением преднизолона внутрь в дозе 25 мг/сут (масса тела на тот момент 34 кг), инфузии внутривенного иммуноглобулина. На фоне терапии глюкокортикоидами (ГК) отмечена нормализация температуры, но лабораторная активность сохранялась. В ответ на снижение дозы ГК развился рецидив фебрильной лихорадки, которая приняла строго упорядоченный характер с возникновением в утренние часы. Достоверного суставного синдрома не отмечалось на всем протяжении заболевания. Была выполнена магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга, результаты которой по месту жительства были расценены как цереброваскулит.

В феврале 2018 г. пациентка впервые госпитализирована в детскую клинику ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой». Доза ГК при поступлении — 12,5 мг/сут (в пересчете на преднизолон). Масса тела — 38 кг, рост — 145 см. В стационаре — ежедневные подъемы температуры до 40,5 °С с 8 до 10 ч, однократно пик температуры совпал с появлением нескольких элементов макулезной сыпи на правой руке, которые исчезли в течение нескольких часов, и однократно — с эпизодом боли в животе, сопровождав-

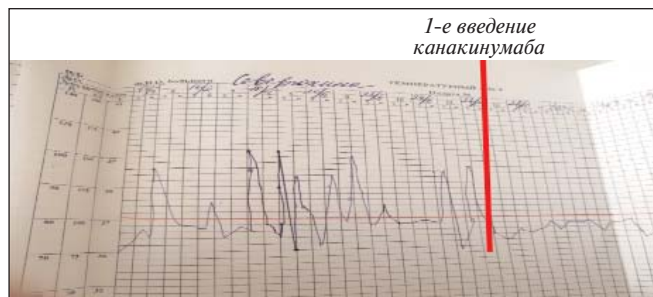


Рис. 1. Динамика лихорадки у пациентки С. на фоне лечения канакинумабом

Fig. 1. Dynamics of fever in Patient S. during canakinumab treatment

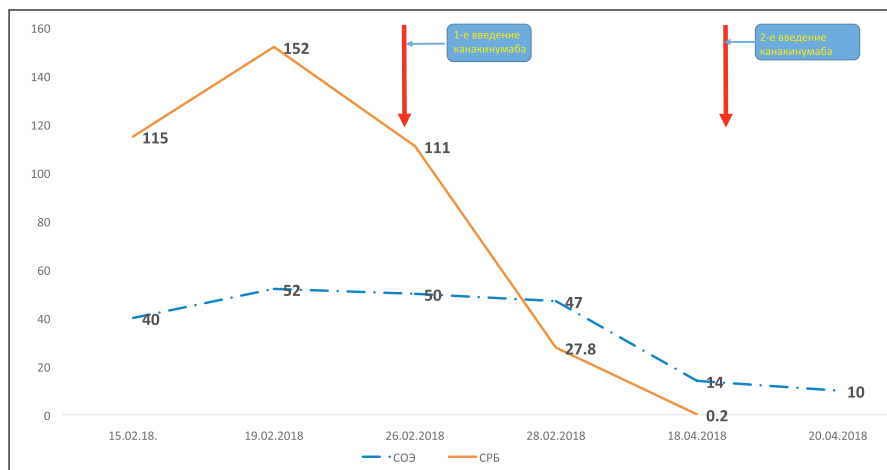


Рис. 2. Динамика СОЭ и уровня СРБ у пациентки С. на фоне терапии канакинумабом

Fig. 2. Changes in ESR and CRP level in Patient S. during canakinumab therapy

шейся рвотой. Клинический анализ крови: Hb — 115–129 г/л, л. — от 30,9 до 41,7·10⁹/л за счет нейтрофилии с палочкоядерным сдвигом до 16%, тр. — от 328 до 419·10⁹/л. Биохимический анализ крови: повышение уровня холестерина до 6,67–8,29 ммоль/л (норма 3,9–6,2 ммоль/л), γ -глутамилтранспептидазы до 182 ЕД/л (норма 5–50 ЕД/л), небольшое повышение содержания ферритина до 166–218 мкг/л (норма 20–150 мкг/л). Остальные параметры биохимического анализа крови в норме. Электрофорез белков сыворотки: незначительное повышение уровня α_2 -глобулинов до 14,51%. Коагулограмма: гиперкоагуляция по внутреннему пути тромбообразования (активированное частичное тромбопластиновое время — 26 с при норме 26,2–31,2 с), фибриноген — 5,46 г/л (норма 2–4 г/л). D-димер в норме ($<0,1$ мг/л). Иммунологический анализ крови: СРБ — 115–152 мг/л (норма 0–5 мг/л), антинуклеарный фактор, антитела (АТ) к двуспиральной ДНК, АТ к Sm-антигену, Ro- и La-АТ, АТ к цитоплазме нейтрофилов отрицательные, антистрептолизин-О в норме, С3- и С4-компоненты комплемента, IgG, IgM и IgA в норме, прокальцитонин-тест — 0,329 нг/мл (норма до 0,1 нг/мл). Анализ мочи: белок отсутствует, лейкоцитурия 10–14 в поле зрения (п/з), небольшая примесь бактерий. Анализ мочи по Нечипоренко: лейкоциты — 2900 в 1 мл (норма до 2000), эритроциты — 200 в 1 мл.

Электрокардиография: синусовая брадикардия 65 в 1 мин. Увеличение электрической активности левого желудочка. Эхокардиография (ЭхоКГ): признаки перикардита (незначительное количество жидкости в полости перикарда). УЗИ

внутренних органов без особенностей. Компьютерная томография органов грудной клетки без патологии. Результаты МРТ головного мозга были пересмотрены: данных, указывающих на системную или любую другую патологию головного мозга, не найдено. Заключение офтальмолога: ангиопатия сетчатки.

Было выполнено определение генов *TNFRSF1A* и *NLRP3(CIAS1)*, ответственных за развитие криопирин-ассоциированных периодических синдромов. В гене *TNFRSF1A* исследованы экзоны 2, 3, 4. В экзоне 4 выявлено изменение нуклеотидной последовательности NM_001065 с.G362A;p.R121Q (мутация R92Q) в гетерозиготном состоянии. Патогенных аллелей гена *NLRP3* не обнаружено. Установлен диагноз TRAPS. Назначена терапия канакинумабом. На следующий

день после первого введения канакинумаба в дозе 150 мг подкожно (26.02.2018 г.) прекратились подъемы температуры, оставшаяся симптоматика также не рецидивировала. Значительно снизился уровень СРБ. Уменьшение СОЭ имело более отсроченный характер. Динамика лихорадки и уровня СРБ отражены на рис. 1 и 2.

После выписки из стационара проводилось снижение дозы ГК. 30.03.2018 г. наблюдался подъем температуры до 38,5°C, сопровождавшийся повышением СОЭ до 34 мм/ч, СРБ до 79,72 мг/л и лейкоцитурией 14 в п/з. По месту жительства симптомы расценены как обострение инфекции мочевыводящих путей, которая была купирована в течение 2 дней применением антибиотиков.

В дальнейшем лихорадочных эпизодов не возникало. 18.04.2018 г. СОЭ — 14 мм/ч, СРБ — 0,2 мг/л, ферритин — 20 мкг/л. Нормализовались показатели коагулограммы. Отмечено повышение уровня холестерина до 7,23 ммоль/л (норма 3,9–6,2 ммоль/л). Исчезли проявления перикардита по данным ЭхоКГ. Лечение канакинумабом было продолжено с интервалом между введениями в 8 нед. В мае 2018 г. полностью отменены ГК. Рецидивов лихорадки и повышения уровня острофазовых маркеров воспаления не отмечалось. Периодически имели место эпизоды лейкоцитурии до 28 тыс. в 1 мл в анализе мочи по Нечипоренко, в связи с чем проводилось повторное назначение антибиотиков и уросептиков.

Аналогичная мутация гена *TNFRSF1A* выявлена у матери пациентки, у которой системной воспалительной симптоматики не отмечалось.

Таким образом, представленный клинический случай демонстрирует проявление достаточно тяжелого фенотипа на фоне мутации R92Q с изнуряющей лихорадкой, требующей длительной госпитализации и назначения высоких доз ГК, что не только не уменьшило клиническую симптоматику, но и сопровождалось побочными эффектами. В то же время применение ингибитора ИЛ1 позволило быстро и полностью купировать все проявления заболевания и отменить ГК.

Приведем еще одно наблюдение TRAPS с мутацией R92Q и другим вариантом течения, что отражает гетерогенность фенотипов и терапевтической тактики у подобных пациентов.

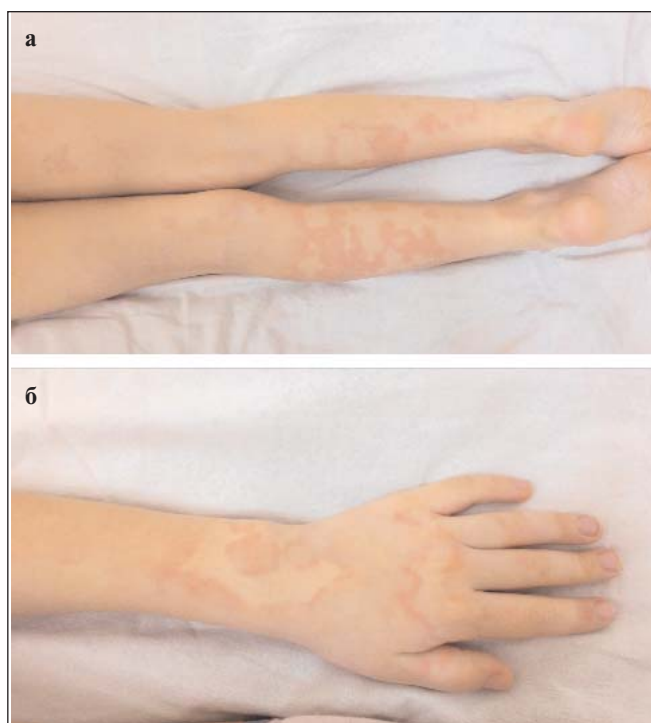


Рис 3. Сыпь у пациентки Е. (а, б)
Fig. 3. Rash in Patient E. (a, b)

Пациентка Е., 9 лет, родилась от первой беременности, роды самостоятельные, в срок. До начала заболевания была практически здорова, отмечались лишь нечастые острые респираторные заболевания. Семейный анамнез по периодическим лихорадкам и ревматической патологии неотягощен.

Больна с 7 лет. В июне 2016 г. появились фебрильная лихорадка до $40,0^{\circ}\text{C}$ и эритематозные кольцевидные высыпания с «ажурными» краями, сопровождавшиеся слабым зудом (рис. 3, а, б). Госпитализирована в инфекционный стационар, где выявлено значительное повышение СОЭ до 52 мм/ч, уровня СРБ до 62 мг/л, лейкоцитов до $22,3 \cdot 10^9/\text{л}$. Лечение антибиотиками (цефтриаксон, азитромицин) и антигистаминными препаратами без эффекта. Улучшение отмечалось после разовых введений ГК. 29.07.2016 г. выполнена трепанобиопсия костного мозга, позволившая исключить онкогематологическую патологию. С 05 по 11.08.2016 г. — симптоматика отсутствовала. 12.08.2016 г. возник рецидив заболевания, сопровождавшийся субфебрильной температурой и сыпью. Госпитализирована в инфекционный стационар по месту жительства. Исключены инфекционные и паразитарные заболевания. Проводилось лечение нестероидными противовоспалительными препаратами. К концу августа 2016 г. состояние нормализовалось, с сентября 2016 г. — полное отсутствие симптоматики с нормализацией лабораторных показателей. В ноябре 2016 г. — новый рецидив с появлением фебрильной лихорадки с ознобом, эритематозной сыпи на высоте лихорадки, присоединением боли в коленных и локтевых суставах без их припухания. С 19.12.2016 г. по 07.01.2017 г. находилась в стационаре по месту жительства, где отмечено повышение СОЭ до 40 мм/ч, уровня СРБ до 14,2 мг/л. Установлен диагноз: ювенильный артрит с системным началом. Предположен моногенный аутовоспалительный синдром. Лечение: пульс-терапия метилпреднизолоном 500 мг внутривенно 22–24.12.2016 г., затем метилпреднизолон

внутрь в стартовой дозе 10 мг/сут, внутривенный иммуноглобулин в суммарной дозе 12,5 г. Со 2-й недели января 2017 г. — полное исчезновение симптомов.

В марте–апреле 2017 г. впервые госпитализирована в детскую клинику ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой». Доза ГК при поступлении — метилпреднизолон 5 мг/сут. На момент госпитализации жалобы отсутствовали. Температура стойко нормальная. Кожа без высыпаний. Отмечалось умеренное увеличение тонзиллярных и заднешейных лимфатических узлов. По внутренним органам и суставам без патологии. СОЭ — 4 мм/ч, СРБ — 0,7 мг/л, л. — $8,7 \cdot 10^9/\text{л}$. Осмотрена офтальмологом — патологии не выявлено.

Было выполнено молекулярно-генетическое исследование гена *TNFRSF1A* и гена *NLRP3* (*CIAS1*). В гене *TNFRSF1A* выявлена мутация R92Q в гетерозиготном состоянии. Патогенных аллелей гена *NLRP3* не обнаружено. Диагностирован TRAPS. С учетом отсутствия клинической и лабораторной активности воспалительного процесса, доброкачественного течения заболевания и наличия низкопенетрантной мутации было решено продолжить постепенное снижение дозы ГК вплоть до полной отмены без назначения ГИБП. После отмены ГК рецидивов заболевания в течение 3 лет не наблюдалось.

Обсуждение. Представленные наблюдения демонстрируют диапазон фенотипов у носителей мутации R92Q гена *TNFRSF1A*: в одном случае — выраженное системное воспаление с затяжной высокой лихорадкой, резко ухудшающей качество жизни и повседневное функционирование, резистентной к терапии ГК, в другом — достаточно благоприятное течение, а также полное отсутствие симптомов у матери больной, имевшей мутацию гена *TNFRSF1A*.

Следует отметить ряд диагностических трудностей: в первом наблюдении в клинической картине доминировали рецидивирующая ежедневно лихорадка и значительное повышение острофазовых маркеров воспаления при минимуме других системных проявлений; во втором — клиническая симптоматика была представлена лихорадкой, эритематозно-уртикарной сыпью, лимфаденопатией и повышением СОЭ и уровня СРБ. Практически все проявления заболевания были купированы при назначении системной терапии ГК с их последующей полной отменой и безлекарственной ремиссией в течение 3 лет. Последнее наблюдение соответствует варианту, описанному исследовательской группой М. Gattorno, который характеризовался полным купированием лихорадки и безлекарственной ремиссией у четверти пациентов [20].

Таким образом, наши наблюдения пациентов с TRAPS — носителей мутации R92Q, а также данные мировой литературы позволяют сделать следующие выводы:

- 1) у носителей аллельного варианта R92Q возможно развитие фенотипа с тяжелым системным воспалением, резистентного к терапии ГК и затрудняющего нормальное повседневное функционирование;
- 2) решение о назначении ГИБП следует принимать в первую очередь на основании тяжести и степени выраженности фенотипа, а не типа мутации;
- 3) ингибитор ИЛ1 — канкинумаб продемонстрировал высокую эффективность в лечении пациентов с TRAPS, являющихся носителями аллельного варианта R92Q, сравнимую с терапией TRAPS с высокопенетрантными мутациями.

1. Galon I, Aksentijevich I, McDermott F, et al. TNFRSF1A mutations and autoinflammatory syndromes. *Curr Opin Immunol*. 2000 Aug;12(4):479-86. doi: 10.1016/s0952-7915(00)00124-2.
2. Hull KM, Sholham N, Chae JJ, et al. The expanding spectrum of systemic autoinflammatory syndromes and their rheumatic manifestation. *Curr Opin Rheumatol*. 2003 Jan;15(1):61-9. doi: 10.1097/00002281-200301000-00011.
3. Кузьмина НН, Федоров ЕС, Салугина СО, Мовсисян ГР. Аутовоспалительные заболевания у детей — современный взгляд на проблему. Научно-практическая ревматология. 2009;47(1):63-75. [Kuz'mina NN, Fedorov ES, Salugina SO, Movsisyan GR. Autoinflammatory diseases — modern view on the problem. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2009;47(1):63-75. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2009-144
4. Vaster SJ, Kuis W, Grom A. Systemic JIA. New Developments in Understanding of the Pathophysiology and Therapy. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2009 Dec;23(6):805-11. doi: 10.1016/j.berh.2009.09.003.
5. Efthimiou P, Nandini Moorthy L, Mavragani CP, et al Adult Onset Still's Disease and Autoinflammation. *Int J Inflam*. 2012;2012:1-4. doi: 10.1155/2012/964751. Epub 2012 Aug 29.
6. Punzi L, Scanu A, Ramonda R, Oliviero F. Gout as autoinflammatory disease: new mechanisms for more appropriated treatment targets. *Autoimmun Rev*. 2012 Nov;12(1):66-71. doi: 10.1016/j.autrev.2012.07.024. Epub 2012 Aug 2.
7. Cantarini L, Lucherini OM, Muscari I, et al. Tumor necrosis factor receptor-associated syndrome (TRAPS): State of the art and future perspectives. *Autoimmun Rev*. 2012 Nov;12(1):38-43. doi: 10.1016/j.autrev.2012.07.020. Epub 2012 Aug 2.
8. Гатторно М. Аутовоспалительные заболевания у детей. Вопросы современной педиатрии. 2014;(13):55-64. [Gattorno M. Auto-inflammatory diseases in children. *Voprosy sovremennoi pediatrii*. 2014;(13):55-64. (In Russ.)].
9. Lachmann HJ, Papa R, Gerhold K, et al; Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO); the EUROTRAPS and the Eurofever Project. The phenotype of TNF receptor-associated autoinflammatory syndrome (TRAPS) at presentation: a series of 158 cases from the Eurofever/EUROTRAPS international registry. *Ann Rheum Dis*. 2014 Dec;73(12):2160-7. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204184. Epub 2013 Aug 21.
10. Aganna E, Hammond L, Hawkins PN, et al. Heterogeneity among patients with tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome phenotypes. *Arthritis Rheum*. 2003 Sep;48(9):2632-44. doi: 10.1002/art.11215..
11. Бочков НП, Пузырев ВП, Смирнихина СА. Клиническая генетика. Москва: ГЕОТАР-Медиа; 2018. [Bochkov NP, Puzyrev VP, Smirnikhina SA. *Klinicheskaya genetika* [Clinical genetics]. Moscow: GEOTAR-Media; 2018.]
12. Shinar Y, Obici L, Aksentijevich I, et al. Guidelines for the genetic diagnosis of hereditary recurrent fever. *Ann Rheum Dis*. 2012 Oct;71(10):1599-605. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-201271. Epub 2012 Jun 1.
13. Aksentijevich I, Galon J, Soares M, et al. The Tumor-Necrosis-Factor Receptor — Associated Periodic Syndrome: New Mutations in TNFRSF1A, Ancestral Origins, Genotype-Phenotype Studies, and Evidence for Further Genetic Heterogeneity of Periodic Fevers. *Am J Hum Genet*. 2001 Aug;69(2):301-14. doi: 10.1086/321976. Epub 2001 Jul 6.
14. https://infefers.umai-montpellier.fr/web/detail_mutation.php
15. Alenzi FQ. The significance and occurrence of TNF receptor polymorphisms in the Saudi population. *Saudi J Biol Sci*. 2016 Nov;23(6):767-72. doi: 10.1016/j.sjbs.2016.04.015. Epub 2016 May 4.
16. Pelagatti MA, Meini A, Caorsi R, et al. Long-Term Clinical Profile of Children With the Low-Penetrance R92Q Mutation of the TNFRSF1A Gene. *Arthritis Rheum*. 2011 Apr;63(4):1141-50. doi: 10.1002/art.30237.
17. Toplak N, Dolezalova P, Constantin T, et al; Eastern/Central European autoinflammatory collaborating group for the Paediatric Rheumatology International Trials Organization (PRINTO) and Eurofever Project. Periodic fever syndromes in Eastern and Central European countries: results of a pediatric multinational survey. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2010 Dec 2;8:29. doi: 10.1186/1546-0096-8-29.
18. Lainka E, Neudorf U, Lohse P, et al. Incidence of TNFRSF1A mutations in German children: epidemiological, clinical and genetic characteristics. *Rheumatology (Oxford)*. 2009 Aug;48(8):987-91. doi: 10.1093/rheumatology/kep140. Epub 2009 Jun 18.
19. Алексеева ЕИ, Савостьянов КВ, Слепцова ТВ и др. Клинические и молекулярно-генетические особенности аутовоспалительных синдромов у детей. Вопросы современной педиатрии. 2015;14(3):363-73. [Alekseeva EI, Savost'yanov KV, Sleptsova TV, et al. Clinical and molecular genetic features of auto-inflammatory syndromes in children. *Voprosy sovremennoi pediatrii*. 2015;14(3):363-73. (In Russ.)].
20. Салугина СО, Каменец ЕА, Федоров ЕС и др. Результаты молекулярно-генетического скрининга мутаций генов NLRP3, TNFRSF1A, MVK у пациентов с аутовоспалительными заболеваниями и системным ювенильным артритом. Современная ревматология. 2017;11(3):33-43. [Salugina SO, Kamenets EA, Fedorov ES, et al. Results of molecular genetic screening of mutations in the NLRP3, TNFRSF1A, and MVK genes in patients with autoinflammatory diseases and systemic juvenile arthritis. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2017;11(3):33-43. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2017-3-33-43
21. D'Osualdo A, Ferlito F, Prigione I, et al. Neutrophils From Patients With TNFRSF1A Mutations Display Resistance to Tumor Necrosis Factor-Induced Apoptosis Pathogenetic and Clinical Implications. *Arthritis Rheum*. 2006 Mar;54(3):998-1008. doi: 10.1002/art.21657.
22. Ravet N, Rouaghe S, Dode C, et al. Clinical significance of P46L and R92Q substitutions in the tumor necrosis factor superfamily 1A gene. *Ann Rheum Dis*. 2006 Sep;65(9):1158-62. doi: 10.1136/ard.2005.048611. Epub 2006 Mar 28.
23. Ruiz-Ortiz E, Iglesias E, Soriano A, et al. Disease Phenotype and Outcome Depending on the Age at Disease Onset in Patients Carrying the R92Q Low-Penetrance Variant in TNFRSF1A Gene. *Front Immunol*. 2017 Mar 27;8:299. doi: 10.3389/fimmu.2017.00299. eCollection 2017.
24. Hull KM, Drewe E, Aksentijevich I, et al. The TNF receptor-associated periodic syndrome (TRAPS): emerging concepts of an autoinflammatory disorder. *Medicine (Baltimore)*. 2002 Sep;81(5):349-68. doi: 10.1097/00005792-200209000-00002.
25. Gattorno M, Sormani MP, D'Osualdo A, et al. A diagnostic score for molecular analysis of hereditary autoinflammatory syndromes with periodic fever in children. *Arthritis Rheum*. 2008 Jun;58(6):1823-32. doi: 10.1002/art.23474.
26. Federici S, Sormani MP, Ozen S, et al. Evidence-based provisional clinical classification criteria for autoinflammatory periodic fevers. *Ann Rheum Dis*. 2015 May;74(5):799-805. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206580. Epub 2015 Jan 30.
27. Федоров ЕС, Салугина СО, Кузьмина НН. Развитие учения об аутовоспалительных заболеваниях в XXI веке. Научно-практическая ревматология. 2018;

56(Прил. 4):5-18.

[Fedorov ES, Salugina SO, Kuz'mina NN.

Development of the doctrine of auto-inflammatory diseases in the XXI century. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(S4):5-18.

(In Russ.)). doi: 10.14412/1995-4484-2018-5-18

28. Grandemange S, Cabasson S, Sarabay

G, et al. Clinical dose effect and functional consequences of R92Q in two families presenting with a TRAPS/PFAPA-like phenotype. *Mol Genet Genomic Med*. 2017 Jan 14;5(2):110-116. doi: 10.1002/mgg3.229. eCollection 2017 Mar.

29. Caorsi R, Federici S, Gattorno M.

Biologic drugs in autoinflammatory syndromes. *Autoimmun Rev*. 2012 Nov;12(1):

81-6. doi: 10.1016/j.autrev.2012. 07.027. Epub 2012 Aug 2.

30. De Benedetti F, Gattorno M, Anton J, et al Canakinumab for the Treatment of Autoinflammatory Recurrent Fever Syndromes. *N Engl J Med*. 2018 May 17; 378(20):1908-19. doi: 10.1056/NEJMoa1706314.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

7.07.2020/18.08.2020/25.08.2020

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.

Федоров Е.С. <https://orcid.org/000-0003-2671-1655>

Салугина С.О. <https://orcid.org/00000-0003-3689-431IX>

Захарова Е.Ю. <https://orcid.org/0000-0002-5020-1180>

Каменец Е.А. <https://orcid.org/0000-0002-6210-0280>

Программная иммуносорбция с регенерацией сорбционных колонок при лечении волчаночного нефрита

Соколов А.А.¹, Мануилов А.С.¹, Бардаков С.Н.¹, Тишко В.В.¹, Бельских А.Н.¹,
Стрельникова О.Ю.¹, Булгакова Т.В.²

¹ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России, Санкт-Петербург;

²ООО «ИНВИТРО СПб», Санкт-Петербург

¹Россия, 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6;

²Россия, 196105, Санкт-Петербург, Благодатная ул., 18А

Программная иммуносорбция с регенерацией колонок (ИСр) — перспективный и безопасный метод лечения волчаночного нефрита (ВН) при недостаточной эффективности и выраженных неблагоприятных реакциях иммуносупрессивной терапии. Этот метод позволяет контролировать активность заболевания, сохранять функцию почек, обеспечивать нормальное качество жизни. Благодаря многократному использованию иммуносорбционных колонок можно удалить любое необходимое количество IgG и снизить себестоимость экстракорпоральной процедуры.

Представлено клиническое наблюдение 3-летней пролонгированной ИСр у больной системной красной волчанкой (СКВ) и ВН с недостаточной эффективностью и осложнениями медикаментозной терапии. За период наблюдения выполнено 70 ИСр. На фоне комбинированного лечения с использованием глюкокортикоидов, цитотоксических препаратов и ИСр наблюдается улучшение клинических и лабораторных показателей, уменьшение активности СКВ по SELENA-SLEDAI, улучшение качества жизни по шкале SF-36. Неблагоприятных реакций при проведении процедур ИСр не зарегистрировано.

Ключевые слова: волчаночный нефрит; системная красная волчанка; плазмаферез; иммуносорбция.

Контакты: Алексей Альбертович Соколов; dr.sokolov@list.ru

Для ссылки: Соколов АА, Мануилов АС, Бардаков СН и др. Программная иммуносорбция с регенерацией сорбционных колонок при лечении волчаночного нефрита. Современная ревматология. 2020;14(3):111–116. DOI: 10.14412/1996-7012-2020-3-111-116

Programmed immunoadsorption with regeneration of adsorption columns in the treatment of lupus nephritis

Sokolov A.A.¹, Manuilov A.S.¹, Bardakov S.N.¹, Tishko V.V.¹, Belskikh A.N.¹, Strelnikova O.Yu.¹, Bulgakova T.V.²

¹S.M. Kirov Medical Military Academy, Ministry of Defense of Russia, Saint Petersburg;

²ООО «INVITRO SPb», Saint Petersburg

¹6, Academician Lebedev St., Saint Petersburg 194044, Russia;

²18A, Blagodatnaya St., Saint Petersburg 196105, Russia

Programmed immunoadsorption (IA) with regeneration of adsorption columns is a promising and safe technique to treat lupus nephritis (LN) in case of ineffective immunosuppressive therapy and its severe adverse reactions. This technique makes it possible to control disease activity, to maintain kidney function, and to ensure a normal quality of life. Due to the reusability of IA columns, it is possible to remove any required amount of IgG and to reduce the cost of an extracorporeal procedure.

The paper describes a clinical case of 3-year prolonged IA in a female patient with systemic lupus erythematosus (SLE) and LN with the insufficient efficacy of drug therapy and related complications. Seventy IA sessions were performed during a follow-up period. Combined treatment with glucocorticoids, cytotoxic drugs, and IA resulted in improved clinical and laboratory parameters, lower SLE activity according to SELENA-SLEDAI scores, and better quality of life according to the SF-36 scale. No adverse reactions were recorded during IA sessions.

Key words: lupus nephritis; systemic lupus erythematosus; plasmapheresis; immunoadsorption.

Contact: Aleksey Albertovich Sokolov; dr.sokolov@list.ru

For reference: Sokolov AA, Manuilov AS, Bardakov SN, et al. Programmed immunoadsorption with regeneration of adsorption columns in the treatment of lupus nephritis. *Sovremennaya Revmatologiya*=Modern Rheumatology Journal. 2020;14(3):111–116. DOI: 10/14412/1996-7012-2020-3-111-116

Системная красная волчанка (СКВ) — системное аутоиммунное заболевание неустраненной этиологии, в основе которого лежит образование широкого спектра органо-неспецифических аутоантител к различным компонентам

ядра и формирование иммунных комплексов, вызывающих развитие иммунного воспаления в тканях различных органов. Одно из наиболее распространенных тяжелых и прогностически неблагоприятных клинических проявлений

СКВ — поражение почек, которое наблюдается у 35–90% больных. Течение волчаночного нефрита (ВН) характеризуется возникновением или прогрессированием гломерулярного склероза и интерстициального фиброза, что в 10–27% случаев приводит к развитию почечной недостаточности с исходом в терминальную стадию [1, 2]. Несмотря на значительные успехи, достигнутые в лечении больных СКВ, терапия ВН остается сложной задачей и не всегда позволяет контролировать его активность, а длительное применение иммуносупрессивных препаратов нередко сопровождается серьезными неблагоприятными побочными реакциями (НР). Частота инвалидизации пациентов достигает 50–75%, при этом отмечается существенное сокращение продолжительности их жизни [3, 4].

Воздействие на гуморальное звено иммунитета является основой стратегии лечения данного заболевания. Центральное место в медикаментозной терапии ВН занимают глюкокортикоиды (ГК) и цитотоксические препараты. В последнее время определенные надежды связывают с применением генно-инженерных биологических препаратов и аферезных технологий. Включение в комплексную программу лечения СКВ методов экстракорпоральной гемокоррекции (ЭГК) позволяет повысить эффективность медикаментозной терапии. Однако до сих пор не выработано общепринятой позиции в отношении применения экстракорпоральных методов при СКВ. Так, в рекомендациях Американского общества афереза (2019) при лечении ВН и тяжелых осложнений СКВ (диффузное альвеолярное кровотечение и др.) предлагается использовать плазмообмен — ПО (удаление 1–1,5 объемов циркулирующей плазмы — ОЦП — за одну процедуру; уровень доказательности 2С) [5]. В Европе ПО применяется в качестве дополнительного метода лечения ВН, резистентного к микофеноловой кислоте и циклофосфамиду, а также быстропрогрессирующего гломерулонефрита и при высокой активности заболевания у беременных [6]. В Японии ПО и каскадная плазмофильтрация проводятся у пациентов с быстропрогрессирующим гломерулонефритом или волчаночным поражением центральной нервной системы при снижении уровня комплемента (СН50) ≤ 20 Ед или С3-компонента комплемента ≤ 40 мг/дл либо при экстремально высоком уровне антител к ДНК в случаях недостаточной эффективности терапии ГК [7].

Необходимо отметить, что основным недостатком ПО является низкая селективность (избирательность) удаления аутоантител (аутоАТ), преимущественно класса IgG, для значимого снижения уровня которых за одну процедуру ПО необходимо эксфузировать не менее 1,5 ОЦП (у больного с массой тела 70 кг не менее 4 л). Такой объем эксфузии связан с существенной потерей полезных веществ, находящихся в плазме крови, что обуславливает необходимость введения во время процедуры больших доз альбумина и донорской свежезамороженной плазмы (СЗП). При этом повышается риск развития аллергических реакций и вероятность передачи гемотрансмиссивных инфекций.

В нашей стране чаще применяют низкообъемный плазмаферез с удалением за одну процедуру около 800–1000 мл плазмы (20–30% ОЦП) [8], что позволяет снизить уровень аутоАТ менее чем на 20%. Эффективность такого лечения вызывает сомнения.

Повысить селективность и эффективность экстракорпоральных методов лечения можно путем использования

селективных технологий, которые фактически являются аналогом таргетной медикаментозной терапии. Их преимущества [9]: избирательность и повышение эффективности удаления факторов патогенеза; уменьшение конкурентных взаимодействий при удалении, приводящее к большей воспроизводимости эффекта (для сорбционных методов); сохранение полезных для организма веществ, уменьшение или отсутствие потребности в их замещении; снижение риска возникновения аллергических реакций и передачи гемотрансмиссивных инфекций. При СКВ к таким технологиям относятся *каскадная плазмофильтрация* (КПФ) и *иммуносорбция* (ИС).

При КПФ плазма крови, получаемая в ходе центрифужного или мембранного плазмафереза, фильтруется через фракционаторы с размерами пор 10, 20 или 30 нм. В результате она разделяется на высокомолекулярную фракцию, которую удаляют, и фракцию с меньшей молекулярной массой, включающую альбумин, полноценный набор электролитов, низкомолекулярные метаболиты и другие небольшие молекулы, которые реинфузируют пациенту. Замещения альбумина и факторов свертывания при этом не требуется или требуется в существенно меньшем объеме при эксфузии >1 ОЦП. Для эффективного удаления IgG необходимо использовать фракционаторы с размером пор 10 нм, для удаления IgM и циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) — 30 нм.

Об успешном применении КПФ в сочетании с терапией метилпреднизолоном у 12 пациентов с диффузным пролиферативным ВН сообщили М. Li и соавт. [10]. Повторная биопсия, выполненная у нескольких пациентов, показала значительное улучшение — переход ВН из морфологического класса IV в класс II–III.

Хотя КПФ существенно превосходит по селективности и безопасности ПО, использование фракционаторов плазмы с размером пор 10 нм при СКВ с целью удаления аутоАТ класса IgG приводит к определенной потере альбумина (10–20%) и факторов свертывания. Потери становятся значимыми при эксфузии $>0,8$ – $1,0$ ОЦП. Дальнейшее увеличение объема эксфузии до 1,5–2,0 ОЦП требует замещения альбумина и СЗП.

При ИС целевые молекулы (в случае СКВ — иммуноглобулины, ЦИК) извлекаются из плазмы крови в результате связывания с особыми активными химическими соединениями (лигандами), иммобилизованными на поверхности иммуносорбента. При лечении пациентов с СКВ такими лигандами могут быть фенилаланин (колонка Immunosorba-PH®, Asahi Kasei Medical, Япония) [11], декстран сульфат (колонка Selesorb®, Kaneka, Япония) [12], стафилококковый протеин А (колонки Immunosorba®, Fresenius Medical Care, Германия) [13], синтетический пептид GAM® (колонки Globaffin®, Fresenius Medical Care, Германия) [14], IgG-антитела (колонки Ig-TheraSorb®, Miltenyi Biotec GmbH, Германия [14, 15], «Ig Адсопак»®, ООО «НПФ Покард», Россия). Эффективность данного метода в лечении СКВ и ВН была продемонстрирована в ряде исследований [11–15].

Чаще всего ЭГК назначают в индукционную фазу терапии СКВ для быстрого снижения уровня аутоАТ и ЦИК в плазме крови. Для предотвращения синдрома рикошета, вызванного стимуляцией синтеза аутоАТ после их быстрого удаления, и повышения эффективности лечения ЭГК соче-

тают с медикаментозной терапией (метилпреднизолон, циклофосфамид, ритуксимаб и др.) [3, 11]. Лечение является курсовым, и непосредственным показанием к нему служит дебют заболевания или его обострение.

Кроме курсового, возможно программное (продолжительное, регулярное с определенной периодичностью) проведение ЭГК. Наиболее успешный протокол лечения ВН при СКВ с использованием пролонгированной (>1 года) ИС, разработан и внедрен G.H. Stummvoll и соавт. [14]. Для ИС используются регенерируемые иммуносорбционные колонки Ig-Therasorb (Miltenyi Biotec, Германия) или Globaffin (Fresenius Medical Care, Германия). Циклы ИС, состоящие из двух процедур с интервалом в 2–3 дня, повторяют через каждые 3 нед. Объем перфузии плазмы через колонки за процедуру достигает 6–8 л. Длительность лечения отдельных больных по этому протоколу уже превышает 10 лет. У большинства пациентов достигнута полная ремиссия заболевания.

Мы адаптировали приведенный выше протокол к отечественной аппаратуре и регенерируемым иммуносорбционным колонкам Ig Адсопак® и изучили эффект пролонгированной ИС при лечении ВН с недостаточным ответом на лекарственную терапию и ее плохой переносимостью.

Приводим наблюдение, в котором пациентка с ВН получала программную ИС с регенерацией колонок (ИСр).

Больная Н., 42 лет, наблюдается с диагнозом СКВ остро-го течения с поражением почек (нефротический синдром), сердца (волчаночный эндокардит, перикардит), легких (плеврит), кожи (кожный васкулит, сетчатое лихора, синдром Рейно), слизистых оболочек, суставов; антифосфолипидный синдромом, лимфаденопатией, лейкопенией, анемией легкой степени. По данным обследования были выявлены высокие уровни антинуклеарного фактора (>1:10000), антител к двуспиральной ДНК (дсДНК), нуклеосомам, Ro-52, Sm, SS-A, β-гликопротеину. Уровень IgG-антител к дсДНК и односпиральной ДНК (осДНК) >500 МЕ/мл (норма ≤20). Исходно степень активности заболевания была высокой: SELENA-SLEDAI (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index) – 22 балла. На фоне пульс-терапии метилпреднизолоном суммарно 4 г в сочетании с внутривенным введением (в/в) циклофосфамида суммарно 3,4 г, системной терапии преднизолоном в дозе 1 мг/кг массы тела (50 мг/сут), а также проведения двух процедур КПФ состояние пациентки улучшилось. Однако, несмотря на проведенную индукционную терапию ВН, сохранялись высокая активность заболевания (SELENA-SLEDAI 20 баллов), протеинурия – 1 г/сут, IgG-антитела к дсДНК – 609 МЕ/мл, к осДНК – 597 МЕ/мл. Развился ряд осложнений: остеопения, синдром Иценко–Кушинга, нарушение менструального цикла, системный микоз, катаракта. В дальнейшем было продолжено лечение преднизолоном (15–20 мг/сут) в комбинации с азатиоприном 150 мг/сут. Через 3 мес после начала лечения в связи с неэффективностью предшествующей терапии были назначены метилпреднизолон 12 мг/сут и микофенолата мофетил 2 г/сут. Дозы ГК оставались стабильными практически в течение всего периода наблюдения. Дополнительное в/в введение ГК во время экстракорпоральной процедуры не проводилось.

Показанием к началу ЭГК были недостаточная эффективность и развитие НР медикаментозной терапии. Исходно были проведены два сеанса КПФ на аппарате Octo Nova (DIAMED Medizintechnik GmbH, Германия) с использованием фракционаторов плазмы Cascadeflo EC-20W (Asahi Kasei

Medical, Япония) с размером пор 10 нм, в ходе которых обрабатывалось 80% ОЦП. В дальнейшем пациентка была переведена на программную ИСр, которая проводилась на аппарате Spectra Optia (Terumo BCT, США) в режиме 1 цикл (2 сеанса с интервалом в 1–2 дня) через каждые 25–35 дней с использованием отечественных многоразовых (у 1 пациента) колонок «Ig Адсопак» для специфичного удаления IgG объемом 400 мл (2 колонки). Регенерацию сорбционных колонок осуществляли в полуавтоматическом режиме of-line трижды во время каждой процедуры на аппарате для плазмафереза «Гемма» (ЗАО «Плазмафильтр», Россия) в последовательности: 1-я колонка – 2 раза, 2-я колонка – 1 раз, при следующей процедуре – наоборот. Объем перфузии плазмы в ходе каждой процедуры составлял в среднем $1,9 \pm 0,3$ ОЦП (4,5–5 л). За это время селективно удалялось 35–40 г IgG. Все экстракорпоральные операции проводились без использования белок-содержащих инфузионных и трансфузионных сред. В качестве антикоагулянта применяли гепарин в суммарной дозе 100–110 Ед/кг массы тела в сочетании с цитратом натрия (ACD-A) в минимальной дозе (соотношение с кровью 1:20–1:25).

К настоящему времени продолжительность лечения с применением программной ИСр составляет более 3 лет. За это время выполнено 70 процедур ИСр. В ходе лечения monitored клинические и лабораторные показатели (проба Ревберга, суточная протеинурия, уровни IgG, IgM, аутоАТ к осДНК и дсДНК, альбумина, креатинина), оцениваются активность заболевания по шкале SELENA-SLEDAI, качество жизни, связанное со здоровьем (Quality of Life, QoL), по шкале SF-36 [16]. За нормальные показатели QoL приняты данные, полученные у здоровых жителей Санкт-Петербурга [17].

В ходе ИСр уровень IgG снижался в среднем на 57–59%, IgA – на 53–55%, IgM – на 41–48%, антител к ДНК – на 63–78%, альбумина – на 6–9%. В рамках цикла из двух ИСр на следующее утро после 1-й ИСр (перед 2-й ИСр) наблюдался феномен рикошета – частичное восстановление концентраций IgM в среднем на 31%, IgA на 55%, IgG-антител к дсДНК на 72–75%, к осДНК на 89%, альбумина на 7%. Выраженность синдрома рикошета напрямую зависела от степени снижения уровня компонента во время первой процедуры, особенностей его распределения в организме (содержание в сосудистом русле, в %), а также иммуносупрессивной терапии (для аутоАТ). Уровень альбумина быстро восстанавливался почти до исходного.

Выраженность снижения концентраций исследованных белков в ходе второй процедуры ИСр была несколько выше, чем во время первой, что может быть связано с их меньшим поступлением из интерстициального пространства. В среднем снижение уровня IgG составило 70%, IgA – 68%, IgM – 59%, антител к ДНК – 81–86%, альбумина – 7%.

Динамика показателей в ходе длительного наблюдения представлена на примере изменения концентрации IgG (рис. 1). Кривая имеет пилообразный вид. К началу следующего цикла ИСр концентрация IgG восстанавливалась, а иногда и превышала исходную.

Во время наблюдения уровень антител к ДНК перед очередным циклом ИСр колебался от 150 до 500 МЕ/мл при норме до 20 МЕ/мл. Такая динамика концентрации IgG и антител к ДНК свидетельствует о недостаточной эффективности иммуносупрессивной терапии и отсутствии лабораторной ремиссии заболевания.

Несмотря на недостаточный ответ на лечение цитотоксическими препаратами и ГК, у пациентки наблюдалось выра-

женное уменьшение активности заболевания по индексу SELENA-SLEDAI, который в первый год лечения снизился с 22 до 5 баллов (рис. 2). В последующем его значения колебались от 1 до 5 баллов. Признаки увеличения активности заболевания отмечались обычно в тех случаях, когда интервалы между циклами ИСр составляли более 1 мес.

Суточная потеря белка (СПБ) снизилась до 500 мг/сут уже после 5 мес терапии (рис. 3), затем колебалась от 100 до 500 мг/сут и на протяжении последнего года наблюдения не превышает 200 мг/сут. Существует прямая корреляция высокой силы между СПБ и активностью заболевания ($r=0,76$; $p=0,003$).

Уровни креатинина и цистатина С в течение всего периода наблюдения оставались в пределах нормы: от 70 до 90 мкмоль/л и от 0,8 до 1,0 мг/л соответственно.

Исходно показатели QoL по шкале SF-36 (до начала ИСр) были существенно снижены (общее физическое здоровье — 22 балла, общее психическое здоровье — 25 баллов) и восстановились практически до нормального уровня к концу второго года лечения (общее физическое здоровье — 48 баллов, общее психическое здоровье — 43 балла). Наиболее значимая динамика наблюдалась для ролевого физического и эмоционального функционирования.

За 3 года наблюдения серьезные НР при проведении ЭГК не зарегистрированы. Частота сезонных инфекционных заболеваний не изменилась.

Обсуждение. Полученные данные демонстрируют, что ИСр IgG с использованием иммуносорбционных колонок «Ig Адсопак®» позволяет эффективно и селективно удалять IgG. После быстрого снижения концентрации IgG в ходе ИС наблюдается синдром рикошета — быстрое частичное восстановление концентрации IgG. Следует отметить, что рикошет уровня IgG во время цикла ИСр является положительным моментом, отражающим процесс перераспределения IgG из интерстициальной жидкости. Содержание IgG в интерстициальной жидкости уменьшается за цикл ИСр в среднем на 50%, а рикошет уровня IgG между циклами ИСр (см. рис.1) зависит от синтеза нового IgG и отражает процесс постепенного накопления IgG как в интерстициальной жидкости, так и в плазме крови.

Несмотря на периодическое значительное повышение уровня антител к ДНК, наблюдаются выраженное снижение активности заболевания по шкале SELENA-SLEDAI, уменьшение суточной потери белка с мочой <200 мг/сут, отсутствие прогрессирования ВН.

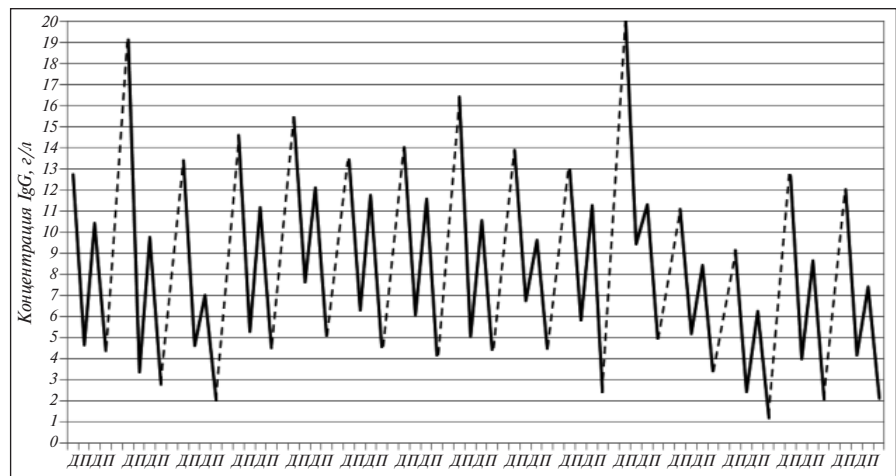


Рис. 1. Динамика уровня IgG в ходе программной ИСр: Д — до ИСр, П — после ИСр; сплошная линия — изменение концентрации IgG во время цикла из двух ИСр, связанное с его удалением и перераспределением из интерстициального пространства, пунктирная линия — изменение концентрации IgG между циклами ИСр, связанное с его новым синтезом

Fig. 1. Changes in IgG levels during programmed IA: B — before IA; A — after IA; a change in IgG concentration during a cycle of two IA sessions, which is associated with its removal and redistribution from the interstitial space (solid line); a change in IgG concentration between the IA cycles, which is associated with its new synthesis (dotted line)

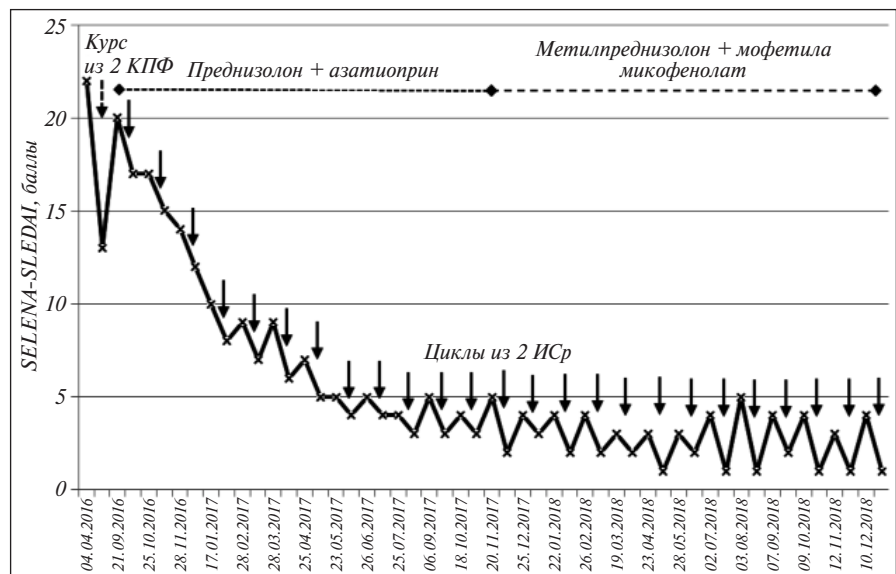


Рис. 2. Динамика индекса SELENA-SLEDAI за период наблюдения

Fig. 2. Changes in SELENA-SLEDAI during a follow-up period

Традиционным показанием к ЭГК при аутоиммунных заболеваниях является их обострение. Для его купирования используется курсовой режим экстракорпоральных процедур — серия из нескольких сеансов, проводимых с небольшими интервалами. При часто рецидивирующем или непрерывно прогрессирующем течении аутоиммунных заболеваний возможно программное применение экстракорпоральных процедур, которые выполняются регулярно на протяжении длительного времени (например, диализ у пациентов с хронической болезнью почек или аферез липопротеинов при тяжелых наследственных нарушениях липидного обмена).

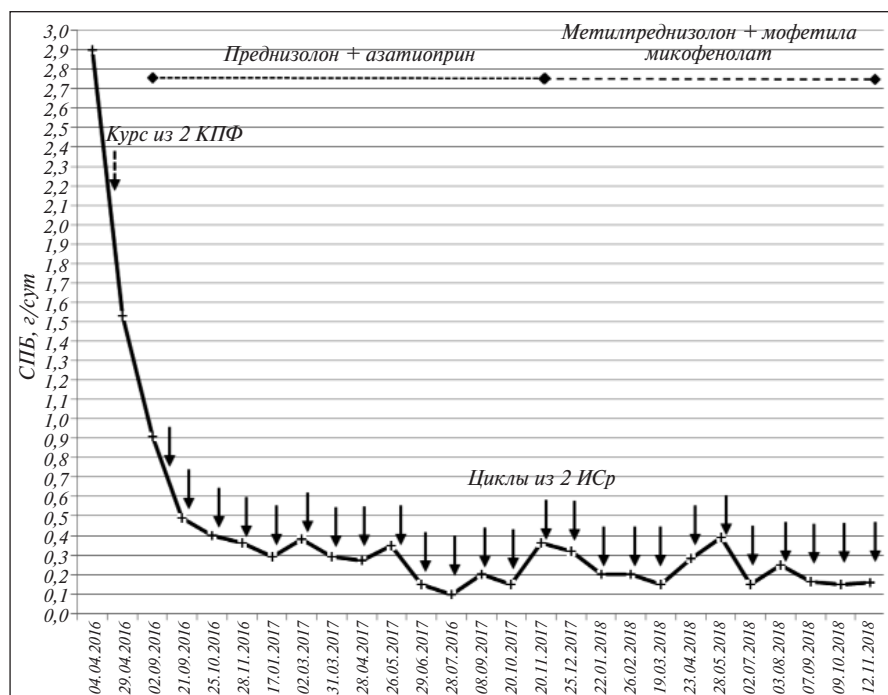


Рис. 3. Динамика СПБ за период наблюдения
Fig. 3. Changes in daily protein loss during a follow-up period

Ранее нами было показано, что программная ЭГК при лечении пациентов с прогрессивными формами рассеянного склероза и аутоиммунными увеитами позволяет суще-

ственно замедлить прогрессирование этих заболеваний, дольше сохранять функцию повреждаемого органа, получить резерв времени для подбора медикаментозной терапии, отдалить развитие инвалидности, увеличить продолжительность жизни больных [18, 19]. В представленном клиническом наблюдении полученный результат, несомненно, является следствием применения комбинированной терапии с использованием программной ИСр и иммуносупрессивных препаратов. Попытки увеличить интервал между циклами ИСр приводят к обострению заболевания (субфебрилитет, нарастание протеинурии и др.), поэтому важно соблюдение периодичности циклов ИСр с интервалом не более 30 дней.

Таким образом, при недостаточной эффективности и плохой переносимости иммуносупрессивной терапии иммуносорбция IgG с регенерацией сорбционных колонок является перспективным и безопасным методом лечения ВН. Она позволяет достигать необходимых результатов с минимальными НР, сохранять функцию почек, обеспечивать нормальное связанное со здоровьем качество жизни пациентов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Насонов ЕЛ, Насонова ВА, редакторы. Ревматология: национальное руководство. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2008. 720 с. [Nasonov EL, Nasonova VA, editors. *Revmatologiya: natsional'noe rukovodstvo* [Rheumatology. National guide]. Moscow: GEOTAR-Media; 2008. 720 p.].
2. Boumpas DT. EULAR recommendations for lupus nephritis: balancing efficacy vs toxicity, pitfalls, and challenges. Proceedings of the VI-th EULAR Scientifically Endorsed Course on SLE. Pisa; 2013.
3. Панафидина ТА, Попкова ТВ. Общие принципы лечения волчаночного нефрита с профилактикой сердечно-сосудистых осложнений. Современная ревматология. 2018;12(4):4-8. [Panafidina TA, Popkova TV. General principles in the treatment of lupus nephritis with the prevention of cardiovascular events. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2018;12(4):4-8. (In Russ.)].
4. Cervera R, Khamashta MA, Hughes GR. The Euro-lupus project: epidemiology of systemic lupus erythematosus in Europe. *Lupus*. 2009 Sep;18(10):869-74. doi: 10.1177/0961203309106831.
5. Padmanabhan A, Connelly-Smith L, Aquí N, et al. Guidelines on the Use of Therapeutic Apheresis in Clinical Practice – Evidence-Based Approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: The Eighth Special Issue. *J Clin Apher*. 2019 Jun;34(3):171-354. doi: 10.1002/jca.21705.
6. Bertsias GK, Tektonidou M, Amoura Z, et al.; European League Against Rheumatism and European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association. Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) recommendations for the management of adult and paediatric lupus nephritis. *Ann Rheum Dis*. 2012 Nov;71(11):1771-82. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-201940.
7. Diseases to which Plasmapheresis can be applied under Health Insurance in Japan. <http://www.kawasumi.jp/english/hp/medical/dfpp/>.
8. Асеева ЕА, Соловьев СК, Попкова ТВ и др. Ведение пациентов с системной красной волчанкой в реальной клинической практике. Научно-практическая ревматология. 2019;57(2):191-6. [Aseeva EA, Soloviev SK, Popkova TV, et al. Management of patients with systemic lupus erythematosus in real clinical practice. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2019;57(2):191-196. (In Russ.)].
9. Соколов АА. Инновационные экстракорпоральные технологии. Врач. 2017;(12):24-6. [Sokolov AA. Innovative extracorporeal technologies. *Vrach*. 2017;(12):24-6. (In Russ.)].
10. Li M, Wang Y, Qiu Q, et al. Therapeutic effect of double-filtration plasmapheresis combined with methylprednisolone to treat diffuse proliferative lupus nephritis. *J Clin Apher*. 2016 Aug;31(4):375-80. doi: 10.1002/jca.21408.
11. Yamaji K, Kim YJ, Tsuda H, Takasaki Y. Long-term clinical outcomes of synchronized therapy with plasmapheresis and intravenous cyclophosphamide pulse therapy in the treatment of steroid-resistant lupus nephritis. *Ther Apher Dial*. 2008 Aug;12(4):298-305. doi: 10.1111/j.1744-9987.2008.00591.x.
12. Stefanutti C, Vivenzio A, Di Giacomo S, et al. Cyclophosphamide and immunoadsorption apheresis treatment of lupus nephritis nonresponsive to drug therapy alone. *BioDrugs*. 2005;19(2):129-33. doi: 10.2165/00063030-200519020-00004.
13. Braun N, Erley C, Klein R, et al. Immunoadsorption onto protein A induces remission in severe systemic lupus erythe-

- matosus. *Nephrol Dial Transplant*. 2000 Sep; 15(9):1367-72. doi: 10.1093/ndt/15.9.1367.
14. Stummvoll GH, Schmaldienst S, Smolen JS, et al. Lupus nephritis: prolonged immunoadsorption (IAS) reduces proteinuria and stabilizes global disease activity. *Nephrol Dial Transplant*. 2012 Feb;27(2):618-26. doi: 10.1093/ndt/gfr239.
15. Stummvoll GH, Aringer M, Smolen JS, et al. IgG immunoadsorption reduces systemic lupus erythematosus activity and proteinuria: a long term observational study. *Ann Rheum Dis*. 2005 Jul;64(7):1015-21. doi: 10.1136/ard.2004.029660. Epub 2005 Jan 7.
16. Воробьева ЛД, Асеева ЕА, Соловьев СК, Глухова СИ Выбор оптимального опросника оценки качества жизни, связанного со здоровьем, у пациентов с системной красной волчанкой. Научно-практическая ревматология. 2018;56(5):569–73.
- [Vorobyeva LD, Aseeva EA, Solovyev SK, Glukhova SI. Selection of an optimal health-related quality of life questionnaire in patients with systemic lupus erythematosus. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(5):574–80. (In Russ.). doi: 10.14412/1995-4484-2018-574-580
17. Новик АА, Ионова ТИ. Руководство по исследованию качества жизни в медицине. Санкт-Петербург: Нева; 2002. 320 с. [Novik AA, Ionova TI. *Rukovodstvo po issledovaniyu kachestva zhizni v meditsine* [Guidelines for Quality of Life Research in Medicine]. Saint-Petersburg: Neva; 2002. 320 p.]
18. Бисага ГН, Бельских АН, Калинина НМ и др. Опыт пролонгированной программной экстракорпоральной гемокоррекции у пациента со вторично-прогрессирующим рассеянным склерозом. Неврологический вестник. 2010;43(1):163–5.
- [Bisaga GN, Bel'skikh AN, Kalinina NM, et al. Experience of the prolonged program extracorporeal hemocorrection at patients with secondary progressive multiple sclerosis. *Nevrologicheskii vestnik*. 2010;43(1):163–5. (In Russ.).]
19. Чшиева МР, Соколов АА, Даниличев ВФ, Кнорринг ГЮ. Экстракорпоральная гемокоррекция в комплексном лечении пациентов с хроническими рецидивирующими увеитами. Военно-медицинский журнал. 2011;(4):67–70.
- [Chshieva MR, Sokolov AA, Danilichev VF, Knorring GYu. Extracorporeal hemocorrection in the complex treatment of patients with chronic relapsing uveitis. *Voenno-meditsinskii zhurnal*. 2011;(4):67–70. (In Russ.).]

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

6.02.2020/20.06.2020/23.07.2020

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.

Соколов А.А. <https://orcid.org/0000-0001-7004-0903>

Мануилов А.С. <https://orcid.org/0000-0003-4627-4974>

Бардаков С.Н. <https://orcid.org/0000-0002-3804-6245>

Тишко В.В. <https://orcid.org/0000-0003-4696-3569>

Бельских А.Н. <https://orcid.org/0000-0002-0421-3797>

Булгакова Т.В. <https://orcid.org/0000-0002-4513-7364>

Комментарии к обновленным рекомендациям Американской коллегии ревматологов по лечению подагры. Уратснижающие препараты (часть 1)

Елисеев М.С.

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

Появление обновленных рекомендаций Американской коллегии ревматологов (American College of Rheumatology, ACR) по лечению подагры может послужить предпосылкой для ревизии проекта отечественных федеральных клинических рекомендаций (ФКР). Несмотря на некоторые отличия, следует отметить сходство обеих рекомендаций по ключевым пунктам, касающимся принципов медикаментозной коррекции гиперурикемии, показаний к назначению и алгоритмов применения конкретных лекарственных средств. Близость позиций прослеживается и в вопросе о необходимости приоритетного использования ингибиторов ксантиноксидазы (аллопуринол и фебуксостат) для уратснижающей терапии (УСТ), которая направлена на реализацию целевого принципа лечения подагры — строгого, постоянного контроля сывороточного уровня мочевой кислоты (его значение не должно превышать 6 мг/дл, или 360 мкмоль/л). Практические результаты проведения УСТ в соответствии с основными принципами, изложенными в ФКР, были опубликованы ранее.

Ключевые слова: подагра; мочевая кислота; уратснижающая терапия; фебуксостат; аллопуринол.

Контакты: Максим Сергеевич Елисеев; elicmax@rambler.ru

Для ссылки: Елисеев МС. Комментарии к обновленным рекомендациям Американской коллегии ревматологов по лечению подагры. Уратснижающие препараты (часть 1). Современная ревматология. 2020;14(3):117–124. DOI: 10.14412/1996-7012-2020-3-117-124

Commentaries on the updated American College of Rheumatology guidelines for the management of gout. Urate-lowering drugs (Part 1)

Eliseev M.S.

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

The emergence of updated American College of Rheumatology (ACR) guidelines for the management of gout may serve as a prerequisite for revising the draft Russian Federal Clinical Guidelines (FCGs). Despite some differences, it should be noted that both guidelines are similar in key points concerning the principles of drug correction of hyperuricemia, indications for prescription and algorithms for the use of specific medicaments. The proximity of positions can be also traced in the need for the priority use of xanthine oxidase inhibitors (allopurinol and febuxostat) for urate-lowering therapy (ULT), which is aimed at implementing the target principle of gout management — the strict, constant control of serum levels of uric acid (its value should not exceed 6 mg/dl, or 360 μmol/l). The practical results of ULT in accordance with the basic principles outlined in the FCG have been published earlier.

Keywords: gout; uric acid; urate-lowering therapy; febuxostat; allopurinol.

Contact: Maksim Sergeevich Eliseev; elicmax@rambler.ru

For reference: Eliseev MS. Commentaries on the updated American College of Rheumatology guidelines for the management of gout. Urate-lowering drugs (Part 1). Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal. 2020;14(3):117–124.

DOI: 10.14412/1996-7012-2020-3-117-124

Появление новых рекомендаций по лечению подагры, как международных, так и национальных, — всегда важное событие. Подобные документы представляют собой аналитический труд десятков специалистов, содержат обобщение накопленного опыта и знаний и в итоге приносят максимальную пользу в повседневной работе с больными. Не менее значимым представляется и обновление уже имеющихся рекомендаций, что происходит, с одной стороны, не так часто, а с другой — многолетние интервалы позволяют вносить изменения более взвешенно и проводить ревизию основных положений не раньше, чем в этом есть необходимость.

Задача настоящей статьи — соотнести новые положения рекомендаций Американской коллегии ревматологов (American College of Rheumatology, ACR) по лечению подагры [1] с проектом отечественных федеральных клинических рекомендаций (ФКР) по подагре 2018 г. [2] и обсудить ключевые позиции, а также перспективные практические выводы обновленных рекомендаций, которые могут стать предпосылкой для внесения корректив в существующий отечественный проект.

Авторы рекомендаций ACR полагают, что непрерывное развитие медицинских знаний и технологий, накопление практического опыта определяют необходимость в ревизии

любых руководящих принципов, которые, в свою очередь, не являются догмой, а служат лишь подспорьем для достижения цели лечения. В то же время решение о назначении терапии должно приниматься исключительно с учетом индивидуальных особенностей конкретного пациента, включая экономическую составляющую. Как пример — доступность уратснижающей терапии (УСТ). В Российской Федерации в настоящий момент доступны аллопуринол и два препарата фебуксостата — Аденурик® (оригинальный) и Азурикс® (дженерик) с соответствующей оригинальному и воспроизведенному препарату ценовой политикой. Этот факт в совокупности с включением аллопуринола в список жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов может влиять на выбор конкретного лекарственного средства в реальной практике.

Рекомендации содержат ответы на 57 вопросов, касающихся популяции пациентов, медицинского вмешательства, сравнения методов лечения, исходов и управления подагрой (включая 5 вопросов о показаниях к УСТ, принципах ее инициации и проведения), приступов подагры, образа жизни и других стратегий лечения, а также ведения пациентов с асимптоматической гиперурикемией (АГУ). Единственный пункт рекомендаций ACR посвящен АГУ. В то же время возможности влияния терапии на сопутствующие подагре и гиперурикемии (ГУ) заболевания не рассматриваются. Маловероятно, что это может глобально поменять отношение к формированию принципов лекарственной терапии подагры, однако подобные данные необходимо принимать во внимание. Так, потенциальное влияние УСТ на отдаленные исходы, напрямую не связанные с проявлениями заболевания, такими как смерть, в том числе по причине сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), развитие и прогрессирование хронической болезни почек (ХБП), может быть дополнительным аргументом при назначении/неназначении конкретного лечения пациенту с подагрой.

К решающим критериям для обсуждения УСТ отнесены сывороточный уровень мочевой кислоты (МК), приступы подагры и наличие тофусов. Для положений, касающихся приступов артрита, такой характеристикой была боль, а для оценки влияния факторов образа жизни — развитие приступов подагрического артрита. Остальные оценочные критерии были указаны как важные.

Вопросы объединены в кластеры, ответы сформулированы в виде тезисов и подразделены на сильные, подкрепленные данными исследований, имеющих умеренный или высокий уровень доказательности в отношении превалирования потенциальной пользы над рисками, и условные, для которых доказательная база либо отсутствует, либо недостаточная и выгода от данной тактики не очевидна.

Первая часть обновленных рекомендаций ACR посвящена УСТ. Показания к ней определяются следующим образом: **«Иницирование УСТ настоятельно рекомендуется у пациентов с подагрой с любой из перечисленных характеристик: ≥1 подкожный тофус; наличие рентгенологических признаков повреждения, свойственных подагре (выявленных любым методом), или ≥2 приступов подагрического артрита ежегодно».**

Основные положения ФКР совпадают с тезисами рекомендаций ACR в отношении как частоты приступов артрита (**≥2 в год или хронический артрит**), так и наличия тофусов (**независимо от локализации и метода выявления**). Такой под-

ход — симбиоз пожеланий пациентов (по данным анкетирования, большинство из них считают, что в этом случае подгра «находится под контролем») [3] и мнения врача, который при назначении терапии должен учитывать исходный уровень МК сыворотки, наличие тофусов (возможность их контроля, а также снижения частоты приступов артрита доказана) [4, 5]. Отличием обновленной редакции рекомендаций ACR [1] от предыдущей (2012) [6] является наличие, как и в ФКР, более широкого перечня показаний к УСТ, включая необходимость медикаментозного лечения, независимо от частоты приступов артрита, при дебюте подагры в возрасте до 40 лет, а также почечной патологии и ряда ССЗ [2]. В обновленных рекомендациях ACR, однако, такие показания условны: **«Иницирование УСТ условно не рекомендуется у пациентов с подагрой, перенесших первый острый приступ артрита». «Тем не менее начало УСТ условно рекомендуется у пациентов с коморбидной ХБП средней и тяжелой степени тяжести (≥III стадия), концентрацией МК сыворотки >9 мг/дл (>540 мкмоль/л) или мочекаменной болезнью (МКБ)».**

К этому уточнению не следует относиться формально. И те, и другие рекомендации посвящены подагре и не затрагивают напрямую вопросы, связанные с АГУ. Но если в отношении необходимости медикаментозной коррекции последней нет единой позиции, то применительно к подагре имеющаяся доказательная база позволяет рассматривать УСТ в качестве нефропротективной [7] и реально уменьшающей риск развития ССЗ. В исследовании F. Perez Ruiz и соавт. [8] наблюдение за когортой из 1192 больных подагрой длилось в среднем 48 мес. Целевой уровень (ЦУ) МК (<360 мкмоль/л) поддерживали только 16,3% пациентов, у которых риск общей и сердечно-сосудистой смертности был более чем в 2 раза меньше, чем у пациентов с более высоким уровнем МК сыворотки. Снижение показателей смертности не зависело от выбора УСТ (аллопуринол, фебуксостат, бензбромарон). Прием фебуксостата 40–80 мг/сут отождествлялся как со снижением сывороточного уровня МК, так и со стабилизацией скорости клубочковой фильтрации (СКФ) при любой стадии ХБП [9].

В то же время **«назначение УСТ условно не рекомендуется больным с АГУ»**, что соответствует и положениям ФКР: **«В настоящее время нет данных, доказывающих необходимость проведения лекарственной терапии для поддержания у таких пациентов нормоурикемии».**

Согласно принятому определению, подагра диагностируют в случае наличия как кристаллов моноурата натрия (МУН), так и клинических симптомов заболевания. При АГУ также могут обнаруживаться повышенный сывороточный уровень МК и отложение кристаллов МУН, но, в отличие от подагры, острые приступы артрита и подкожные тофусы отсутствуют [10]. Если исходить из данных о риске подагры, то вывод об отсутствии необходимости лечения больных с АГУ представляется правильным. Вероятность развития подагры у лиц с ГУ невысока: при сывороточном уровне МК 420–480 мкмоль/л подагра возникала менее чем у 1 из 11 пациентов в течение 15 лет наблюдения [11]. При 3-летнем наблюдении за пациентами с сахарным диабетом (СД) 2-го типа [12] и ХБП [13] риск развития подагры при назначении УСТ (в первом случае — аллопуринол, во втором — фебуксостат) снижался в несколько раз, но и при отсутствии УСТ подагра манифестировала очень редко — в 5% случаев (при УСТ — всего в 1%). В рандомизированном кон-

тролируемом исследовании P. Liu и соавт. [13] 219 пациентов получали фебуксостат, а 222 — плацебо, заболеваемость подагрой в группе фебуксостата (0,91%) была значительно ниже, чем в группе плацебо (5,86%), $p=0,007$. Акцентировать внимание следовало бы на том, что длительный медикаментозный контроль урикемии соотносится со снижением сывороточного уровня СРБ, резистентности к инсулину, толщины интима-медиа сонной артерии, предотвращая развитие атеросклероза у пациентов с СД 2-го типа и АГУ [12]. Тем не менее был сделан вывод, что для пациентов с АГУ, в том числе с сопутствующей патологией, преимущества УСТ не превышают потенциальные затраты на лечение и риски, с ней связанные. Таким образом, экономический аспект зачастую влияет на принятие принципиальных решений. Эта рекомендация распространяется и на пациентов с АГУ и наличием кристаллов МУН.

Рекомендации по выбору исходной УСТ у пациентов с подагрой

«Лечение аллопуринолом в качестве препарата первого ряда предпочтительнее по сравнению с другими уратснижающими препаратами, включая пациентов с ХБП средней и тяжелой степени (≥III стадия)».

Совпадение ФКР с данным пунктом лишь частичное: «Пациентам с нормальной функцией почек в качестве препарата первой линии терапии рекомендуется назначение аллопуринола».

Вопрос о том, какое место должен занять фебуксостат в терапии подагры, возник сразу после его регистрации. Мнения в Новом и Старом свете разделились. В первом случае выбор препарата оставляли на усмотрение врача и пациента [6], тогда как в рекомендациях Европейской антиревматической лиги (European League Against Rheumatism, EULAR) аллопуринол рассматривался в качестве стартового лечения и доза его строго лимитировалась исходя из значения СКФ [14]. Однако в новой редакции рекомендаций ACR аллопуринол указан как основной препарат во всех ситуациях. Важно, что и в первом, и во втором случае присутствуют фармакоэкономическая целесообразность и альтернатива аллопуринолу благодаря возможности назначения препаратов фебуксостата. Это не только позволяет разнообразить выбор, но и экономически выгодно независимо от алгоритма применения препаратов.

Точки зрения на назначение высоких доз аллопуринола пациентам с ХБП также различаются. Так, в двух небольших исследованиях не показано увеличения частоты развития нежелательных явлений (НЯ), включая кожные реакции, при применении аллопуринола в высоких дозах у пациентов с умеренно повышенным уровнем креатинина сыворотки [15, 16]. Однако необходимо принять во внимание, что в связи с малочисленностью участников лица, у которых НЯ потенциально могли обнаружиться, не попали в выборку. При этом сниженная функция почек может рассматриваться как один из основных факторов риска развития наиболее тяжелых токсико-аллергических реакций на аллопуринол [17]. Наконец, терапия фебуксостатом может уменьшать уровень урикемии у пациентов с ХБП, а, по некоторым данным, и сдерживать прогрессирование почечной недостаточности [18, 19].

Бесспорной следует считать рекомендацию обязательного титрования дозы аллопуринола, что позволяет много-

кратно снизить риск развития синдрома гиперчувствительности, хотя замедляет сроки достижения ЦУ МК [20].

В связи с этим представляется обоснованным указание в ФКР на необходимость «коррекции максимальной дозы аллопуринола в зависимости от СКФ у пациентов с нарушением функции почек. В случае развития нежелательных реакций, связанных с применением аллопуринола, а также при недостижении ЦУ МК сыворотки при применении максимально допустимых доз аллопуринола рекомендуется назначение других ингибиторов ксантиноксидазы — КСО (фебуксостат)» [21].

«Выбор аллопуринола или фебуксостата вместо пробенецида настоятельно рекомендуется для пациентов с ХБП средней и тяжелой степени (≥III стадия). Выбор пеглотиказы в качестве первой линии терапии настоятельно не рекомендуется».

Пробенецид и пеглотиказа не зарегистрированы в Российской Федерации, поэтому в ФКР не упоминаются. Использование пробенецида ограничено из-за меньшего уратснижающего эффекта при более частых по сравнению с другими препаратами НЯ [22], а пеглотиказы — из-за высокой цены и плохой переносимости.

«Настоятельно рекомендуется начать лечение низкими дозами аллопуринола (≤100 мг/сут у пациентов с ХБП ≥III стадии) и фебуксостатом (≤40 мг/сут) с последующим титрованием дозы, начиная с более высокой дозы».

«Условно рекомендуется начинать лечение пробенецидом в низких дозах (500 мг 1–2 раза в день) с последующим титрованием дозы».

Рекомендация начинать лечение с низких доз обусловлена необходимостью снизить риск обострений артрита, так как любой уратснижающий препарат в первые месяцы применения вызывает учащение приступов [23].

Аналогичное положение, относящееся к аллопуринолу, есть и в ФКР: «Применение тактики постепенной эскалации дозы позволяет уменьшить риск кожных реакций и обострений артрита в первые месяцы терапии».

Титрование дозы фебуксостата с 10 до 40 мг/сут столь же значительно снижало сывороточный уровень МК, как и стартовая доза 40 мг/сут, но при постепенной эскалации дозы приступов артрита было в 1,7 раза меньше [24]. Рекомендации ACR ссылаются и на мнение пациентов, согласно которому предпочтение должно отдаваться более безопасным схемам (даже если это требует частых анализов крови и посещений врача), а не исходно высоким дозам. Применительно к аллопуринолу упоминаются и меньшие стартовые дозы у пациентов с ХБП (≤50 мг/сут), но следует помнить, что достичь желаемого уровня МК при использовании дозы ≤300 мг/сут [25] и даже 600 мг/сут [26] удастся далеко не всегда, при этом снижение почечной функции оказывает умеренно негативное влияние на эффективность аллопуринола [27].

Еще один положительный момент титрования — возможность использования минимально эффективной дозы, что экономически целесообразно и предотвращает гипоурикемию. Есть мнение, что чрезмерное медикаментозное снижение сывороточного уровня МК может ассоциироваться не только с временным нарастанием частоты приступов артрита, но и с неблагоприятным прогнозом, включая общую и сердечно-сосудистую смертность [28].

«Настоятельно рекомендуется применять сопутствующую противовоспалительную профилактическую терапию (например, колхицин, нестероидные противовоспалительные препараты — НПВП, преднизон/преднизолон), кроме случаев, когда

проведение такой терапии нежелательно». Эта рекомендация ACR, касающаяся профилактики приступов артрита, практически совпадает с таковой в ФКР: «*Рекомендуется для профилактики приступов артрита всем пациентам в течение первых месяцев после начала УСТ использовать колхицин 0,5 мг/сут и/или НПВП (с гастропротекцией при показании). При наличии абсолютных противопоказаний и/или неэффективности НПВП и колхицина для профилактики приступов артрита в первые месяцы УСТ возможно назначение канакиумаба*».

Включение глюкокортикоидов (ГК) в перечень препаратов, используемых для профилактики приступов артрита, представляется оправданным. Хотя низкие дозы преднизолона менее эффективны, чем низкие дозы колхицина, результаты недавнего исследования показали, что 3-месячный прием пациентами с подагрой преднизолона в средней дозе $7,55 \pm 1,3$ мг/сут в 2,5 раза снижал риск артрита по сравнению с плацебо (колхицин был эффективнее в 6,6 раза) [29].

«Настоятельно рекомендуется продолжать сопутствующую противовоспалительную профилактическую терапию в течение 3–6 мес, но не <3 мес, с динамической оценкой и пролонгацией профилактики при необходимости, если приступы подагры продолжаются».

В ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им В.А. Насоновой» разработан и опробован алгоритм 6-месячной профилактики приступов артрита, включающий колхицин, НПВП и ГК (метилпреднизолон) [30, 31]. В некоторых случаях используют ингибиторы интерлейкина 1 (в России это канакиумаб, однократное применение которого способно снизить частоту приступов [32]). Длительный прием препаратов обоснован данными о рецидивах артрита при быстрой отмене терапии [33, 34].

Время начала УСТ

«Когда принимается решение о назначении УСТ пациенту с подагрой и острым артритом, условно рекомендуется начать УСТ до стихания обострения».

Этот вопрос в ФКР не обсуждается и не относится к стратегическим. В любом случае, он дискуссионный. Х. Feng и соавт. [35] ретроспективно проанализировали данные о влиянии УСТ на текущий артрит и пришли к выводу, что назначение терапии не приводит к ухудшению его проявлений. Однако этот аспект нельзя обсуждать отдельно от симптоматической терапии. Если она эффективна, то можно параллельно назначить УСТ, особенно если в дальнейшем будет проводиться профилактика приступов, о которой шла речь выше. Те же авторы показали, что частота приступов после начала приема уратснижающих средств, возрастала, и это подтверждает необходимость перехода от «симптоматической» терапии к «профилактической» после стихания обострения [35]. Кроме того, при тяжелом артрите ожидание полного его купирования может существенно отодвинуть сроки начала УСТ. Наконец, рекомендации ACR ссылаются и на мнение пациентов, которые делают выбор в пользу раннего начала УСТ, тем самым предполагая сокращение сроков до достижения ЦУ МК. Однако, если для титрования дозы аллопуринола порой требуются месяцы, а для купирования артрита — дни, то данный аргумент представляется сомнительным. Более весомым следует считать мнение о том, что повторный визит к врачу после стихания приступа для получения новых назначений вряд ли состоится, а освоив навыки самостоятельного применения проти-

вовоспалительных средств во время приступа, новую встречу с врачом пациент может откладывать. Так, 117 (73%) из 160 больных подагрой игнорировали настоятельную рекомендацию о необходимости планового наблюдения у ревматолога, в результате чего вероятность достижения у них ЦУ МК была более чем в 2,5 раза ниже, чем у тех, кто продолжил посещать врача [36].

К строгим относится рекомендация, оговаривающая цель лечения: **«Для всех пациентов, получающих УСТ, настоятельно рекомендуется стратегия «Лечение до достижения цели», включающая в себя титрование дозы уратснижающих препаратов под контролем последовательного измерения сывороточного уровня МК для достижения его ЦУ по сравнению со стратегией назначения УСТ с фиксированной дозой. По сравнению с использованием тактики без определенной цели для всех получающих УСТ пациентов настоятельно рекомендуется достижение и поддержание ЦУ МК <6 мг/дл (360 мкмоль/л)».**

В ФКР предполагается градация в выборе ЦУ МК: «...рекомендуется для достижения нормоурикемии и поддержания уровня МК ниже точки супернасыщения сыворотки уратами (<360 мкмоль/л)». Но: «Рекомендуется у больных с тяжелой тофусной подагрой поддержание сывороточного уровня МК <300 мкмоль/л».

Выбор в качестве ЦУ МК сыворотки <360 мкмоль/л не случаен. Плазма насыщается при уровне МК 6,8 мг/дл (405 мкмоль/л). Однако *in vitro* показано, что снижения температуры водной среды всего на 2 °C (с 37 до 35 °C) достаточно для падения точки растворимости с 6,8 до 6,0 мг/дл (примерно 360 мкмоль/л) [37]. Градация, предложенная в ФКР, основана на том, что снижение уровня МК сыворотки <300 мкмоль/л сопровождается большей скоростью рассасывания тофусов [38]. После полного рассасывания отложенных кристаллов МУН предполагается поддерживать пороговый уровень МК 360 мкмоль/л, а оснований для пожизненного поддержания уровня <300 мкмоль/л нет.

«Предоставление для оптимизации терапии средним медицинским персоналом расширенной информации об уратснижающих препаратах может включать обучение пациентов, принятие решения о выборе препарата совместно с пациентом и стратегия «Лечение до достижения цели» и условно рекомендуется для всех пациентов».

Наш опыт обучающих мероприятий для пациентов позволяет согласиться, что подробная информация о подагре, в том числе о принципах ее лечения и самоконтроля, которую сообщает ревматолог, улучшает приверженность терапии и возможность достижения ее целей [39]. Аналогичные выводы были сделаны в ряде работ [40–42], в которых обучение пациентов проводилось медицинскими сестрами или фармакологами. Тем не менее метод получения пациентом информации имеет второстепенное значение [39], что подчеркивает условность рекомендации.

Продолжительность УСТ

«Условно рекомендуется продолжение УСТ в течение неопределенного времени по сравнению с ее прекращением».

Можно считать, что ФКР по этой позиции совпадают с положениями ACR, подчеркивая необходимость бессрочного поддержания ЦУ МК. В случае многолетней клинической ремиссии при стойко низком сывороточном уровне МК прекращение УСТ не приводило к обострению артрита при 5-летнем наблюдении только у 13% (у 27 из 211) паци-

ентов даже при уровне урикемии <7 мг/дл (<420 мкмоль/л) [43]. Чем выше был уровень МК после отмены терапии, тем быстрее и чаще возникали новые приступы артрита. Вывод авторов [43], что «... лечение в течение всей жизни должно быть направлено на достижение уровня сывороточного урата чуть ниже порога насыщения, чтобы избежать образования новых кристаллов», следует поддержать.

Рекомендации для пациентов, получающих уратснижающие препараты

Аллопуринол

«Тестирование на аллель *HLA-B*5801* до начала приема аллопуринола условно рекомендуется для пациентов юго-восточного азиатского происхождения (например, китайцев ханьского происхождения, корейцев, тайцев) и для афроамериканцев».

«Универсальное тестирование на аллель *HLA-B*5801* до начала приема аллопуринола условно не рекомендуется для пациентов другого этнического или расового происхождения».

«... настоятельно рекомендуется начинать прием аллопуринола в суточной дозе ≤ 100 мг (и более низких дозах у пациентов с ХБП) по сравнению с исходно более высокой дозой».

*HLA-B*5801* часто встречается у азиатов и афроамериканцев, ассоциируется с повышенным риском развития тяжелых токсико-аллергических реакций на аллопуринол, включая синдромы Стивенса–Джонсона и Лайелла [44, 45]. Учитывая, что этнический состав населения России весьма разнообразен, соответствующие генетические исследования должны быть инициированы и в нашей стране. Следует еще раз упомянуть, что риск тяжелых кожных реакций многократно возрастает при высоких стартовых дозах аллопуринола.

«Десенсибилизация аллопуринолом условно рекомендуется для пациентов с предшествующей аллергической реакцией на аллопуринол, которых нельзя лечить другими пероральными уратснижающими препаратами».

Уровень доказательств в поддержку этой рекомендации был признан очень низким, анализ собственного опыта также не позволяет рекомендовать конкретные схемы десенсибилизации.

Фебуксостат

«Переход на альтернативный пероральный уратснижающий препарат, если таковой имеется, согласуется с другими рекомендациями в этом руководстве, условно рекомендуется для пациентов, принимающих фебуксостат с анамнезом ССЗ или новым событием, связанным с ССЗ».

Проект ФКР был создан незадолго до публикации окончательных данных исследования CARES (Gout and Cardiovascular Morbidities), результаты которого повлекли за собой череду последовательных решений, ограничивающих применение фебуксостата у пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском [46]. Однако вскоре после публикации данных этого проспективного многоцентрового исследования, свидетельствующих о том, что никакой разницы между приемом фебуксостата и аллопуринола в достижении первичной конечной точки (смерть по причине ССЗ, нефатальный инфаркт миокарда, нефатальный инсульт или нестабильная стенокардия с неотложной реваскуляризацией) не было, но фебуксостат ассоциировался с более высоким риском смерти, связанной с ССЗ, и смерти от всех причин,

стали появляться статьи, основанные на детальном критическом анализе результатов этой работы [47–50]. О сложности интерпретации результатов указанного исследования упоминается и в рекомендациях ACR, что и повлияло на решение экспертов отнести рекомендацию к условным. Детально спорные моменты исследования, последовательность принятия решения о месте препарата в терапии подагры и использованная при этом аргументация обсуждены в недавно опубликованной нами работе. Мы пришли к выводу, что наличие методологических изъянов, таких как прекращение приема препарата и наблюдения за пациентами более чем в 50 и 45% случаев соответственно, изначально превалирующее количество больных с патологией сердечно-сосудистой системы в группе фебуксостата, несоответствие доз принимаемых препаратов рекомендуемым, отсутствие данных о частоте и длительности артритов и о приеме НПВП, не позволяет безапелляционно принять результаты этого исследования. Учитывая описанные недостатки и данные новых работ, можно предположить, что вывод об ассоциации приема фебуксостата с большим риском сердечно-сосудистой смерти сделан преждевременно, поэтому требуется проведение сравнительных исследований, лишенных перечисленных недостатков, в том числе с включением пациентов с АГУ, так как в данном случае возможно использование плацебо-контроля [28]. В рекомендациях ACR почти полностью повторяется вывод нашей работы, а также приводятся новые данные последних лет, в которых фебуксостат по сердечно-сосудистой безопасности был сопоставим с аллопуринолом [51] либо характеризовался меньшим риском развития любого серьезного сердечно-сосудистого события [19].

Нами проведено проспективное исследование, дизайн которого предполагал строгое соблюдение уже имеющихся рекомендаций по применению уратснижающих препаратов — аллопуринола и фебуксостата (Азурикс®) [52]. Предварительные данные демонстрируют хорошую эффективность и переносимость терапии, а также жизнеспособность предлагаемой в ФКР схемы лечения. При инициации УСТ назначался аллопуринол 100 мг/сут с последующим титрованием дозы (≤ 900 мг/сут, а при ХБП III стадии — 300 мг/сут) до достижения ЦУ МК, который определялся как <360 мкмоль/л и <300 мкмоль/л у больных с тяжелой подагрой. У пациентов с неэффективностью и/или непереносимостью аллопуринола использовали фебуксостат 80–120 мг/сут. Фебуксостат принимал 41 пациент: 27 (66%) с неэффективностью аллопуринола и 14 (34%) с его непереносимостью. Через 3 мес терапии уровень МК <360 мкмоль/л был достигнут у 35 (85%) из 41 пациента. Нежелательные реакции при применении препарата наблюдались крайне редко — всего у 3 пациентов, в том числе у 2 с наличием таковых при предшествующем приеме аллопуринола [53]. В целом применение предложенной схемы лечения позволяло достичь ЦУ МК сыворотки у 79% пациентов, а снижения МК <360 мкмоль/л — у 92%.

Можно предположить, что внесение в ФКР глобальных корректив относительно места фебуксостата в терапии подагры пока преждевременно.

Урикозурики

«Определение уровня МК в моче у пациентов, которым планируется назначение урикозуриков, условно не рекомендуется».

«Зашелачивание мочи у пациентов, получающих урикозурические препараты, условно не рекомендуется».

Ни первый, ни второй тезис не были одобрены по причине низкой доказательной базы, касающейся влияния кислой мочи на риск камнеобразования, а зашелачивающих мочу препаратов — на снижение риска развития МКБ при приеме урикозуриков. Поскольку урикозурики назначают редко даже при наличии возможности, авторы рекомендаций ACR не голосовали за показания к их применению. В нашей стране урикозурики не зарегистрированы.

Когда стоит рассмотреть изменение стратегии УСТ

«Переход на второй ингибитор КСО после добавления урикозурического средства условно рекомендуется пациентам, принимающим первый ингибитор КСО, у которых стойко сохраняются высокие концентрации МК сыворотки (>6 мг/дл), несмотря на максимальную переносимую или указанную FDA (Food and Drug Administration) дозу ингибитора КСО, и продолжают частые приступы артрита (>2 в год), или пациентам с нерассасывающимися подкожными тофусами».

Хотя в доказательство эффективности такого подхода приводятся данные исследований, демонстрирующих преимущества комбинированной терапии ингибиторами КСО и новым урикозурическим препаратом — лезинурадом [54, 55], условность предлагаемой стратегии определяется отсутствием данных о ее применении на практике. Можно предположить, что такой подход ошибочен, а перспективы широкого использования лезинурада сомнительны: последние результаты постмаркетингового исследования с участием 143 пациентов с подагрой показали, что 6-месячный курс терапии лезинурадом в дозе 400 мг/сут почти в четверти случаев приводил к 1,5-кратному увеличению уровня креатинина сыворотки [56]. Регистрация препарата в России не планируется.

«Замена проводимой УСТ на пеглотиказу настоятельно рекомендуется пациентам с подагрой, у которых терапия ингибиторами КСО, урикозуриками и другими методами не помогла достичь ЦУ МК сыворотки и которые продолжают испытывать частые приступы подагрического артрита (>2 в год) или имеют нерассасывающиеся подкожные тофусы».

«Замена проводимой УСТ на пеглотиказу настоятельно не рекомендуется пациентам с подагрой, у которых терапия ингибиторами КСО, урикозуриками и другими методами не помогла достичь ЦУ МК сыворотки, но которые испытывают приступы подагрического артрита (<2 в год) и не имеют тофусов».

Массовое применение пеглотиказы, несмотря на хорошие результаты у пациентов с непереносимостью или неэффективностью аллопуринола [4, 57], сдерживается очень высокими финансовыми затратами, необходимостью частых (2 раза в месяц) инфузий, тяжелыми кожными реакциями.

Заключение

ФКР и рекомендации ACR имеют отличия, которые в большей степени связаны с доступностью препаратов, этническими особенностями пациентов (например, определение *HLA-B*5801* у представителей негроидной расы в нашей стране не столь актуально), сроками создания, методическими подходами к их составлению и др. Однако эти рекомендации максимально близки по ключевым позициям: необходимости строгого соблюдения принципа целевого лечения и использования для этого всех имеющихся средств, выбору основной цели — поддержание ЦУ МК сыворотки, широкому перечню показаний для медикаментозной коррекции ГУ, обязательной профилактике приступов артрита, приоритетному использованию ингибиторов КСО. В то же время даже рекомендации максимальной силы требуют подтверждения на практике для оценки их реальной пользы и недостатков.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. FitzGerald JD, Dalbeth N, Mikuls T, et al. 2020 American College of Rheumatology Guideline for the Management of Gout. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2020;72(6):744-60. doi:10.1002/acr.24180.
2. Подагра. Клинические рекомендации. [Gout. Clinical recommendations.] <http://cr.rosminzdrav.ru/#!/recomend/174>.
3. Gaffo AL, Dalbeth N, Saag KG, et al. Brief Report: Validation of a Definition of Flare in Patients With Established Gout. *Arthritis Rheumatol*. 2018; 70(3):462-7. doi:10.1002/art.40381.
4. Baraf HS, Becker MA, Gutierrez-Urena SR, et al. Tophus burden reduction with pegloticase: results from phase 3 randomized trials and open-label extension in patients with chronic gout refractory to conventional therapy. *Arthritis Res Ther*. 2013;15(5):R137. doi:10.1186/ar4318.
5. Schumacher HR Jr, Becker MA, Lloyd E, et al. Febuxostat in the treatment of gout: 5-yr findings of the FOCUS efficacy and safety study. *Rheumatology (Oxford)*. 2009;48(2):188-94. doi:10.1093/rheumatology/ken457.
6. Khanna D, Fitzgerald JD, Khanna PP, et al. 2012 American College of Rheumatology guidelines for management of gout. Part 1: Systematic nonpharmacologic and pharmacologic therapeutic approaches to hyperuricemia. *Arthritis Care Res. (Hoboken)*. 2012;64(10):1431-46. doi:10.1002/acr.21772
7. Елисеев МС. Хроническая болезнь почек: роль гиперурикемии и возможности уратснижающей терапии. Современная ревматология. 2018;12(1):60-5. [Eliseev MS. Chronic kidney disease: the role of hyperuricemia and the possibility of urate-lowering therapy. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2018;12(1):60-5. (In Russ.)]. doi:10.14412/1996-7012-2018-1-60-65.
8. Perez Ruiz F, Richette P, Stack AG et al. Failure to reach uric acid target of <0.36 mmol/L in hyperuricaemia of gout is associated with elevated total and cardiovascular mortality. *RMD Open*. 2019;5(2):e001015. doi:10.1136/rmdopen-2019-001015
9. Kim SH, Lee SY, Kim JM, Son CN. Renal safety and urate-lowering efficacy of febuxostat in gout patients with stage 4–5 chronic kidney disease not yet on dialysis. *Korean J Intern Med*. 2020 Jul;35(4):998-1003. doi: 10.3904/kjim.2018.423. Epub 2019 Apr 8.
10. Bursill D, Taylor WJ, Terkeltaub R, et al. Gout, Hyperuricaemia and Crystal-Associated Disease Network (G-CAN) consensus statement regarding labels and definitions of disease states of gout. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(11):1592-1600. doi:10.1136/annrheumdis-2019-215933.
11. Dalbeth N, Phipps-Green A, Frampton C, et al. Relationship between serum urate concentration and clinically evident incident gout: an individual participant data analysis. *Ann Rheum Dis*. 2018;77(7):1048-52. doi:10.1136/annrheumdis-2017-212288
12. Kimura K, Hosoya T, Uchida S, et al. Febuxostat Therapy for Patients With Stage 3 CKD and Asymptomatic Hyperuricemia: A Randomized Trial. *Am J Kidney Dis*. 2018; 72(6):798-810. doi:10.1053/j.ajkd.2018.06.028.
13. Liu P, Wang H, Zhang F, et al. The Effects of Allopurinol on the Carotid Intima-media Thickness in Patients with

- Type 2 Diabetes and Asymptomatic Hyperuricemia: A Three-year Randomized Parallel-controlled Study. *Intern Med.* 2015; 54(17):2129-37. doi:10.2169/internalmedicine.54.4310
14. Richette P, Doherty M, Pascual E, et al. 2016 updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(1):29-42. doi:10.1136/annrheumdis-2016-209707.
15. 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;76(9):1522-8. doi:10.1136/annrheumdis-2016-210872.
16. Stamp LK, Chapman PT, Barclay M, et al. Allopurinol dose escalation to achieve serum urate below 6 mg/dL: an open – label extension study. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(12):2065-70. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211873.
17. Lee HY, Ariyasinghe JT, Thirumoorthy T. Allopurinol hypersensitivity syndrome: a preventable severe cutaneous adverse reaction? *Singapore Med J.* 2008;49(5):384-7.
18. Whelton A, MacDonald PA, Chefo S, Gunawardhana L. Preservation of Renal Function During Gout Treatment With Febuxostat: A Quantitative Study. *Postgrad Med.* 2013 Jan;125(1):106-14. doi: 10.3810/pgm.2013.01.2626.
19. Foody J, Turpin RS, Tidwell BA, et al. Major Cardiovascular Events in Patients with Gout and Associated Cardiovascular Disease or Heart Failure and Chronic Kidney Disease Initiating a Xanthine Oxidase Inhibitor. *Am Health Drug Benefits.* 2017 Nov;10(8):393-401.
20. Stamp LK, Taylor WJ, Jones PB, et al. Starting dose is a risk factor for allopurinol hypersensitivity syndrome: a proposed safe starting dose of allopurinol. *Arthritis Rheum.* 2012 Aug;64(8):2529-36. doi: 10.1002/art.34488.
21. Новикова АМ, Елисеев МС. Терапия подагры при сниженной функции почек. Эффективная фармакотерапия. 2020;16(13):24-9.
- [Novikova AM, Eliseev MS. Treatment of gout with reduced kidney function. *Effektivnaya farmakoterapiya.* 2020;16(13):24-9. (In Russ.)].
22. Kydd AS, Seth R, Buchbinder R, et al. Uricosuric medications for chronic gout. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014 Nov 14; (11):CD010457. doi: 10.1002/14651858.CD010457.pub2.
23. 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.)].
24. Yamanaka H, Tamaki S, Ide Y, et al. Stepwise dose increase of febuxostat is comparable with colchicine prophylaxis for the prevention of gout flares during the initial phase of urate-lowering therapy: results from FORTUNE-1, a prospective, multicentre randomised study. *Ann Rheum Dis.* 2018;77(2):270-6. doi:10.1136/annrheumdis-2017-211574.
25. Perez-Ruiz F, Alonso-Ruiz A, Calabozo M, et al. Efficacy of allopurinol and benzbromarone for the control of hyperuricaemia. A pathogenic approach to the treatment of primary chronic gout. *Ann Rheum Dis.* 1998;57(9):545-9. doi:10.1136/ard.57.9.545
26. Reinders MK, Haagsma C, Jansen TL, et al. A randomised controlled trial on the efficacy and tolerability with dose escalation of allopurinol 300-600 mg/day versus benzbromarone 100-200 mg/day in patients with gout. *Ann Rheum Dis.* 2009;68(6):892-7. doi:10.1136/ard.2008.091462.
27. Wright DF, Duffull SB, Merriman TR, et al. Predicting allopurinol response in patients with gout. *Br J Clin Pharmacol.* 2016; 81(2):277-89. doi:10.1111/bcp.12799.
28. Елисеев МС, Новикова АМ. По следам исследования CARES: сердечно-сосудистая безопасность фебуксостата. Русский медицинский журнал. 2020; (7):39–42.
- [Eliseev MS, Novikova AM. In the wake of the CARES study: cardiovascular safety of febuxostat. *Russkii meditsinskii zhurnal.* 2020; (7):39–42. (In Russ.)].
29. Yu J, Qiu Q, Liang L, et al. Prophylaxis of acute flares when initiating febuxostat for chronic gouty arthritis in a real-world clinical setting. *Mod Rheumatol.* 2018;28(2):339-44. doi:10.1080/14397595.2017.1318467.
30. Eliseev M, Chikina M, Nasonov E. Prophylaxis of Acute Arthritis at Initiation of Urate-Lowering Therapy in Gout Patients. In: Recent Advances in Gout. 2019. P. 57-70.
31. Chikina M, Eliseev M. Comparison of efficacy and safety of different anti-inflammatory drugs at initiation of urate-lowering therapy in patients with gout (preliminary data). *Ann Rheum Dis.* 2020;79:1761-2. doi:10.1136/annrheumdis-2020-eular.5164.
32. Елисеев МС, Желябина ОВ, Мукагова МВ, Насонов ЕЛ. Клинический опыт применения блокатора интерлейкина 1β канакиумаба у больных хронической тофусной подагрой: купирование артрита и профилактика обострений при назначении аллопуринола. Современная ревматология. 2015;9(2):16-22.
- [Eliseev MS, Zhelyabina OV, Mukagova MV, Nasonov EL. Clinical experience with the interleukin-1β blocker canakinumab in patients with chronic tophaceous gout: abolishment of arthritis and prevention of exacerbations when allopurinol is used. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal.* 2015;9(2):16-22. (In Russ.)].
33. Becker MA, Schumacher HR Jr, Wortmann RL, et al. Febuxostat compared with allopurinol in patients with hyperuricemia and gout. *N Engl J Med.* 2005; 353(23):2450-61. doi:10.1056/NEJMoa050373.
34. Schumacher HR Jr, Becker MA, Wortmann RL, et al. Effects of febuxostat versus allopurinol and placebo in reducing serum urate in subjects with hyperuricemia and gout: a 28-week, phase III, randomized, double-blind, parallel-group trial. *Arthritis Rheum.* 2008;59(11):1540-8. doi:10.1002/art.24209.
35. Feng X, Li Y, Gao W. Significance of the initiation time of urate lowering therapy in gout patients: a retrospective research. *Joint Bone Spine.* 2015 Dec;82(6):428-31. doi: 10.1016/j.jbspin.2015.02.021. Epub 2015 Oct 9.
36. Елисеев МС, Барскова ВГ, Денисов ИС. Динамика клинических проявлений подагры у мужчин (данные 7-летнего ретроспективного наблюдения). Терапевтический архив. 2015;87(5):10-15.
- [Eliseev MS, Barskova VG, Denisov IS. Dynamics of clinical manifestations of gout in men (data from 7-year retrospective observation). *Terapevticheskii arkhiv.* 2015;87(5):10-15. (In Russ.)].
37. Loeb JN. The influence of temperature on the solubility of monosodium urate. *Arthritis Rheum.* 1972;15(2):189-92. doi: 10.1002/art.1780150209.
38. Perez-Ruiz F, Calabozo M, Pijoan JI, et al. Effect of urate-lowering therapy on the velocity of size reduction of tophi in chronic gout. *Arthritis Rheum.* 2002 Aug;47(4):356-60. doi: 10.1002/art.10511.
39. Eliseev M, Zhelyabina O, Chikina M, Vladimirov S. Assessment of therapy adherence and treatment results in gout patients who attended schools for patients and in those who did not. *Ann Rheum Dis.* 2018; 77(Suppl):A654. doi:10.1136/annrheumdis-2018-eular.6520
40. Doherty M, Jenkins W, Richardson H, et al. Efficacy and cost-effectiveness of nurse-led care involving education and engagement of patients and a treat-to-target urate-lowering strategy versus usual care for gout: a randomised controlled trial. *Lancet.* 2018; 392(10156):1403-12. doi:10.1016/S0140-6736(18)32158-5.
41. Goldfien R, Pressman A, Jacobson A, et al. A Pharmacist-Staffed, Virtual Gout Management Clinic for Achieving Target Serum Uric Acid Levels: A Randomized Clinical Trial. *Perm J.* 2016;20(3):15-234. doi:10.7812/TPP/15-234.
42. Mikuls TR, Cheetham TC, Levy GD, et al. Adherence and Outcomes with Urate-Lowering Therapy: A Site-Randomized Trial. *Am J Med.* 2019;132(3):354-61.

- doi:10.1016/j.amjmed.2018.11.011.
43. Perez-Ruiz F, Herrero-Beites AM, Carmona L. A two-stage approach to the treatment of hyperuricemia in gout: the «dirty dish» hypothesis. *Arthritis Rheum.* 2011;63(12):4002-6. doi:10.1002/art.30649.
44. Hung SI, Chung WH, Liou LB, et al. HLA-B*5801 allele as a genetic marker for severe cutaneous adverse reactions caused by allopurinol. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2005; 102(11):4134-9. doi:10.1073/pnas.0409500102.
45. Tassaneeyakul W, Jantararoungtong T, Chen P, et al. Strong association between HLA-B*5801 and allopurinol-induced Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in a Thai population. *Pharmacogenet Genomics.* 2009;19(9):704-9. doi:10.1097/FPC.0b013e328330a3b8.
46. White WB, Saag KG, Becker MA, et al. Cardiovascular Safety of Febuxostat or Allopurinol in Patients with Gout. *N Engl J Med.* 2018;378(13):1200-10. doi:10.1056/NEJMoa1710895.
47. Jansen TLTA, Janssen M. Gout lessons from 2018: CARES, a direct comparison of febuxostat vs allopurinol, and CANTOS, IL1 blocker for cardiovascular risk minimisation. *Clin Rheumatol.* 2019;38(1):263-5. doi:10.1007/s10067-018-4396-4.
48. Kang EH, Kim SC. Cardiovascular Safety of Urate Lowering Therapies. *Curr Rheumatol Rep.* 2019 Jul 24;21(9):48. doi: 10.1007/s11926-019-0843-8.
49. Liu CW, Chang WC, Lee CC, et al. The net clinical benefits of febuxostat versus allopurinol in patients with gout or asymptomatic hyperuricemia — A systematic review and meta-analysis. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2019;29(10):1011-22. doi:10.1016/j.numecd.2019.06.016.
50. Елисеев МС. Сердечно-сосудистая безопасность фебуксостата. Анализ исследования CARES. Современная ревматология. 2018;12(4):42-6.
- [Eliseev MS. Cardiovascular safety of febuxostat. Analysis of the CARES study. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal.* 2018;12(4):42-6. (In Russ.)]. doi:10.14412/1996-7012-2018-4-42-46.
51. Zhang M, Solomon DH, Desai RJ, et al. Assessment of Cardiovascular Risk in Older Patients With Gout Initiating Febuxostat Versus Allopurinol: Population-Based Cohort Study. *Circulation.* 2018;138(11):1116-26. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.033992
52. Елисеев МС, Чикина МН. Одноцентровое открытое проспективное исследование влияния комбинированной уратснижающей и противовоспалительной терапии на течение подагры. Русский медицинский журнал. Медицинское обозрение. 2019;11(II):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. Meditsinskoe obozrenie.* 2019; 11(II):90-5. (In Russ.)].
53. Чикина МН, Елисеев МС, Желябин ОВ. Практическое применение национальных клинических рекомендаций по лечению подагры (предварительные данные). Современная ревматология. 2020;14(2):97-103.
- [Chikina MN, Eliseev MS, Zhelyabina OV. Practical application of national clinical guidelines for the management of gout (preliminary data). *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal.* 2020;14(2):97-103. (In Russ.)]. doi:10.14412/1996-7012-2020-2-97-103
54. Baumgartner S, Yeh LT, Shen Z, et al. The Effect of Lesinurad in Combination With Allopurinol on Serum Uric Acid Levels in Patients With Gout. *J Clin Pharmacol.* 2018;58(9):1164-70. doi:10.1002/jcph.1124.
55. Dalbeth N, Jones G, Terkeltaub R, et al. Lesinurad, a Selective Uric Acid Reabsorption Inhibitor, in Combination With Febuxostat in Patients With Tophaceous Gout: Findings of a Phase III Clinical Trial. *Arthritis Rheumatol.* 2017;69(9):1903-13. doi:10.1002/art.40159.
56. Tausche AK, Alten R, Dalbeth N, et al. Lesinurad monotherapy in gout patients intolerant to a xanthine oxidase inhibitor: a 6 month phase 3 clinical trial and extension study. *Rheumatology (Oxford).* 2017;56(12):2170-8. doi:10.1093/rheumatology/kex350.
57. Becker MA, Baraf HS, Yood RA, et al. Long-term safety of pegloticase in chronic gout refractory to conventional treatment. *Ann Rheum Dis.* 2013;72(9):1469-74. doi:10.1136/annrheumdis-2012-201795.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

5.07.2020/20.08.2020/8.09.2020

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья спонсируется «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.

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

HLA-B27-ассоциированный увеит: самостоятельная болезнь или вариант спондилоартрита?

Годзенко А.А.¹, Разумова И.Ю.², Гусева И.А.³

¹Кафедра ревматологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва; ²ФГБНУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней», Москва; ³ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва
¹Россия, 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1; ²Россия, 119021, ул. Россолимо, 11А; ³Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А

В статье освещены вопросы взаимосвязи HLA-B27-ассоциированного увеита и спондилоартритов (SpA). Представлены генетические аспекты воспаления глаз и опорно-двигательного аппарата, роль антигена гистосовместимости HLA-B27 и вклад других генов в развитие увеита и спондилита. Охарактеризованы общие патогенетические механизмы развития этих заболеваний: значение факторов врожденного иммунитета, провоспалительных цитокинов в инициации воспаления глаз и суставов. Проанализирована частота выявления SpA при разных формах увеита, выявлены предикторы развития SpA у пациентов с увеитом. Представлен алгоритм, позволяющий своевременно диагностировать SpA при наличии острого переднего увеита. В качестве наиболее значимых признаков, ассоциированных со SpA у пациентов с увеитом, выделены HLA-B27, локализация воспаления в переднем отрезке глаза, одностороннее поочередное поражение глаз, острое рецидивирующее течение, дебют увеита в возрасте до 30 лет. Сопоставлены особенности течения и частота осложнений при увеите со SpA и без SpA. Показано, что при наличии SpA статистически значимо чаще возникают обострения увеита и связанные с ним осложнения. Обоснована необходимость тесного взаимодействия офтальмологов и ревматологов в процессе ведения пациентов с увеитом.

Ключевые слова: спондилоартриты; увеит; HLA-B27.

Контакты: Алла Александровна Годзенко; alla1106@mail.ru

Для ссылки: Годзенко АА, Разумова ИЮ, Гусева ИА. HLA-B27-ассоциированный увеит: самостоятельная болезнь или вариант спондилоартрита? Современная ревматология. 2020;14(3):125–131. DOI: 10.14412/1996-7012-2020-3-125-131

HLA-B27-associated uveitis: an independent disease or a variant of spondyloarthritis?

Godzenko A.A.¹, Razumova I.Yu.², Guseva I.A.³

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

¹2/1, Barrikadnaya St., Build. 1, Moscow 125993, Russia; ²11A, Rossolimo St., Moscow 119021, Russia; ³34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia

The paper highlights the relationship between HLA-B27-associated uveitis and spondyloarthritis (SpA). It presents the genetic aspects of inflammation of the eyes and musculoskeletal system, the role of the HLA-B27 histocompatibility antigen, and the contribution of other genes to the development of uveitis and spondylitis. The authors characterize the general pathogenetic mechanisms of the development of these diseases: the importance of factors of innate immunity, proinflammatory cytokines in the initiation of inflammation of the eyes and joints. The detection rate of SpA is analyzed in various forms of uveitis; the predictors of SpA development are identified in the patients. An algorithm is presented, which makes it possible to timely diagnose SpA in the presence of acute anterior uveitis. HLA-B27, inflammation in the ocular anterior chamber, unilateral alternating eye lesions, an acute recurrent course, and uveitis onset at the age of less than 30 years are singled out as the most significant signs associated with SpA in patients with uveitis. The features of the course and the frequency of complications in uveitis with and without SpA are compared. It is shown that exacerbations of uveitis and associated complications occur statistically significantly more frequently in SpA. There is evidence for the need for a close interaction between ophthalmologists and rheumatologists in the management of patients with uveitis.

Keywords: spondyloarthritis; uveitis; HLA-B27.

Contact: Alla Aleksandrovna Godzenko; alla1106@mail.ru

For reference: Godzenko AA, Razumova IYu, Guseva IA. HLA-B27-associated uveitis: an independent disease or a variant of spondyloarthritis? Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal. 2020;14(3):125–131. DOI: 10.14412/1996-7012-2020-3-125-131

Увеит — воспаление сосудистого тракта глаза — представляет собой гетерогенную группу заболеваний разной этиологии, локализации, течения. В общей структуре увеитов частота HLA-B27-ассоциированного переднего увеита (ПУ) составляет, по разным данным, 10–14%, а среди ПУ — 33–67% [1, 2]. Типичный фенотип HLA-B27-ассоциированного ПУ — негранулематозное воспаление переднего отрезка глаза с острым началом, односторонним,

нередко поочередным поражением глаз, склонностью к рецидивированию [2].

ПУ является классическим внескелетным проявлением анкилозирующего спондилита (АС) и других спондилоартритов (SpA). Хотя взаимосвязь увеита и SpA не вызывает сомнений, вопросы взаимоотношения этих заболеваний на протяжении многих лет остаются в фокусе внимания ревматологов и офтальмологов. Почему при АС поражение позво-

ночника и суставов сочетается с воспалением глаз? Что объединяет эти разные и удаленные друг от друга структуры?

Конкретные механизмы развития воспалительного процесса, а также причины такой локализации воспаления продолжают изучаться. Тем не менее сегодня не вызывает сомнения, что увеит и спондилит имеют общую генетическую, иммунную основу, а также общие мишени патологического процесса.

Несомненно, основным генетическим фактором, объединяющим спондилит и увеит, является HLA-B27. Однако его роль в механизмах развития болезни до конца не уточнена. Наряду с теориями, которые рассматривались в конце XX в. («молекулярной мимикрии», «рецепторная», «артритогенного пептида»), в настоящее время выдвигаются новые гипотезы, основанные на современных генетических, молекулярных, эпидемиологических исследованиях [3–5].

Активно обсуждаются три основные теории:

1) непосредственное влияние HLA-B27 на иммунную систему: Т-клетки распознают пептиды, представляемые антигеном HLA-B27, и таким образом изменяется иммунный ответ организма;

2) misfolding-теория — под действием микробных или иных антигенов в клетке происходит неправильная сборка тяжелых цепей HLA-B27, что влечет за собой серию внутриклеточных метаболических реакций, известных как «unfolded protein response» — ответ на нескрученные белки, причем подвержены этому процессу в большей степени болезнь-ассоциированные субтипы — HLA-B*2705 и HLA-B*2704 [5–8]. В результате происходит аккумуляция молекул HLA-B27 в эндоплазматическом ретикулуме, где посредством активации фактора нуклеарной транскрипции (NF- κ B) запускается стрессовый ответ эндоплазматического ретикулума, неконтролируемая выработка провоспалительных цитокинов и системное воспаление [9];

3) экспрессия гомодимеров HLA-B27 на поверхности клеточной стенки, что, в свою очередь, провоцирует стрессовый ответ эндоплазматического ретикулума [10]. В экспериментах на трансгенных крысах было показано, что наличие гомодимеров HLA-B27 коррелирует с развитием АС и увеита [11, 12].

Ассоциация увеита, АС и HLA-B27 начала широко обсуждаться в литературе с 1970-х гг. [13]. В настоящее время позитивность по HLA-B27 считается практически необходимым условием развития увеита при АС. Известно, что пациенты с АС, имевшие по крайней мере один эпизод увеита в течение болезни, являются носителями B27-антигена. Кроме того, обсуждалась роль гомозиготности по B27-антигену в развитии увеита [14]. Однако более позднее исследование, выполненное Т. Kim и соавт. [15], не продемонстрировало достоверных различий в частоте развития ПУ у гомозиготных и гетерозиготных по HLA-B27 пациентов с АС.

Помимо HLA-B27, в развитии глазного воспаления рассматриваются и ряд других генов как HLA-комплекса (*MIC A*), так и вне его (*NOD-2*, *IL23R*, *ERAP*).

В ряде работ обсуждалась роль в развитии увеита гена главного комплекса гистосовместимости — *MIC A*, расположенного на коротком плече 6-й хромосомы рядом с локусом В. Этот ген отличается высоким полиморфизмом и часто выявляется и у B27-позитивных, и у B27-негативных пациентов с острым ПУ, а также у больных псориазом, язвенным колитом [16, 17].

Ген *NOD-2*, расположенный на 16-й хромосоме, ранее обнаруженный у пациентов с болезнью Крона, АС, псориазом и другими воспалительными заболеваниями с поражением глаз, также оказался ассоциирован с развитием увеита [18].

В ряде исследований в результате генотипирования больших когорт больных АС были выявлены однонуклеотидные полиморфизмы и гаплотипы гена *ERAP-1*, связанные с разными проявлениями АС: спондилитом, артритом, увеитом [19, 20].

Детальный анализ клинических проявлений АС и полиморфизмов гена *IL23R*, выполненный китайскими исследователями, продемонстрировал, что один из этих полиморфизмов (rs7375018) тесно ассоциирован с увеитом у больных АС [21].

ПУ и СпА объединяют не только генетические факторы, но и общие иммунопатогенетические механизмы, в основе которых лежит инициирующая стимуляция врожденного иммунитета какими-либо факторами внешней среды или эндогенными факторами, что реализуется путем активации Th17-клеток с активной выработкой провоспалительных цитокинов: фактора некроза опухоли α , семейства интерлейкинов. Так, в исследовании Z. Zhuang и соавт. [22] было выявлено повышенное содержание Th17-клеток в жидкости передней камеры глаза у больных ПУ по сравнению со здоровыми (контроль), в то время как Т-регуляторных клеток (T-reg) было достоверно меньше. Более того, отношение уровня Th17-клеток к таковому T-reg в периферической крови у пациентов с ПУ было значительно выше, чем в контроле, и коррелировало с активностью болезни. Эти данные подтвердили роль дисбаланса Th17/T-reg в развитии и прогрессировании HLA-B27-ассоциированного ПУ, в то же время отношение Th17/T-reg можно расценивать как показатель активности болезни. Дальнейшее изучение механизмов регуляции Th17/T-reg может привести к разработке новых подходов к лечению HLA-B27-ассоциированного увеита.

Общим для СпА и увеита патогенетическим фактором, по мнению J.T. Rosenbaum и соавт. [23, 24], является нарушение кишечного микробиома. Колонизация кишечника патогенными и условно-патогенными микроорганизмами, а также нарушение его барьерной функции вследствие воспаления ведут к диссеминации антигенов кишечной флоры с транслокацией их в лимфатические узлы кишечника, глаз, суставов, где Т-клетки в результате антигенной мимикрии распознают их как собственные (рис. 1). Несмотря на важную роль кишечного дисбиоза в развитии глазного воспаления, увеит при воспалительных заболеваниях кишечника (ВЗК) развивается реже, чем при АС. Возможно, это связано с более редкой ассоциацией ВЗК с HLA-B27, который имеет решающее значение для развития увеита при СпА.

Наконец, увеит и поражение опорно-двигательного аппарата объединяют общие анатомические, биомеханические, патофизиологические особенности: цилиарное тело глаза является местом прикрепления фиброзных (цинновых) связок хрусталика, рассматриваемым как своеобразный энтезис, который может подвергаться биомеханическому стрессу (рис. 2). Энтезис развивается в фиброзно-хрящевых структурах предположительно вследствие повторяющейся компрессии и микротравматизации, что приводит к aberrantным механизмам тканевой репарации и, воз-

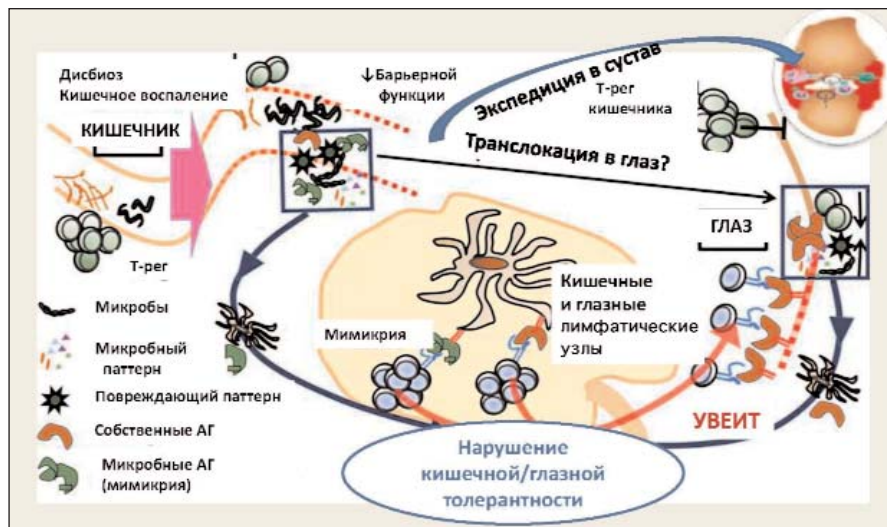


Рис. 1. Роль кишечного микробиома в развитии увеита (адаптировано из [23]).

АГ — антигены

Fig. 1. The role of the gut microbiome in the development of uveitis (adapted from [23]).

AG — antigens

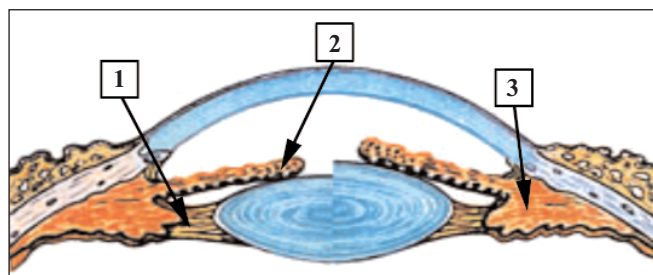


Рис. 2. Энтезисы переднего отдела глаза: 1 — циннова связка, 2 — сфинктер зрачка, 3 — мышцы цилиарного тела [27]

Fig. 2. Entheses of the ocular anterior chamber: 1 — ligament of Zinn; 2 — sphincter muscle of the pupil; 3 — muscles of the ciliary body [27]

можно, бактериальной сенситизации и молекулярной мимикрии [25]. Своеобразное воспаление энтезисов при увеите подтверждалось обнаружением воспалительного отека инсерций сухожилий мышц цилиарного тела, а также признаками энтезита цинновой связки, непосредственно соединяющейся с цилиарным телом [26].

Таким образом, СпА и ПУ имеют не только сходные патогенетические механизмы, но и общую мишень воспалительного процесса, что может объяснять частое развитие увеита у больных СпА.

Не менее интересным представляется обсуждение вопросов, связанных с нозологической принадлежностью и самостоятельностью ПУ, развивающегося на фоне СпА. Существует мнение, что HLA-B27-ассоциированный ПУ и СпА, — два самостоятельных заболевания. Такая позиция основана на том, что обострения увеита не всегда совпадают по времени с обострениями спондилита/артрита. Кроме того, далеко не у всех больных HLA-B27-ассоциированным ПУ обнаруживаются признаки АС и других СпА. Таким образом, вопрос о том, является ли HLA-B27-ассоциированный ПУ самостоятельным заболеванием глаз, начальной стадией или неполным вариантом СпА, остается открытым. Не до конца ясно, как классифицировать клинические син-

дромы, включающие HLA-B27-ассоциированный ПУ и отдельные признаки СпА, например энтезит? В этом контексте заслуживают внимания данные S. Munoz-Fernandez и соавт. [28], которые показали, что у пациентов с идиопатическим ПУ могут наблюдаться УЗИ-признаки повреждения энтезисов, аналогичные энтезиту при СпА. При исследовании 1200 энтезисов у 100 пациентов с подтвержденным диагнозом СпА, HLA-B27-ассоциированным и HLA-B27-негативным ПУ без СпА, другими формами увеитов и группы здоровых лиц (контроль) было установлено, что MASEI (Madrid Sonography Enthesitis Index) значимо выше у пациентов со СпА и HLA-B27-ассоциированным ПУ, чем у больных с другими формами увеита и в контрольной группе. По мнению авторов, рецидивирующий ПУ, особенно HLA-B27-ассоцииро-

ванный, представляет собой abortивную форму СпА.

Интересно, что основоположники концепции СпА — J. Moll и V. Wright считали HLA-B27-ассоциированный ПУ самостоятельным заболеванием из круга СпА, которое может давать клинические «перекресты» с АС или другими вариантами СпА [29].

Позже Н. Zeidler и В. Amor [30] представили свою точку зрения, согласно которой следует выделять экстраартикулярный вариант СпА, в рамках которого можно рассматривать HLA-B27-ассоциированный ПУ без явных признаков поражения опорно-двигательного аппарата. Такая позиция, по мнению авторов, способствует своевременной диагностике СпА в случаях, когда воспаление глаз предшествует поражению скелета.

В связи с этим закономерен вопрос, всегда ли HLA-B27-ассоциированный ПУ является предиктором развития СпА? В каких случаях наиболее высока вероятность присоединения спондилита/артрита у пациентов с таким типом воспаления глаз?

Анализ различных когорт больных АС показывает, что увеит нередко развивается до поражения позвоночника и суставов. Оценка 140 больных АС с увеитом, наблюдавшихся в ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», показала, что у 37 (26,4%) из них дебют увеита состоялся до начала клинических проявлений спондилита [31]. По данным французской когорты DESIR, у 37% пациентов увеит дебютировал до появления воспалительной боли в спине [32]. В исследовании COSPA, включавшем 301 пациента со СпА, к моменту установления диагноза у 11,5% были эпизоды увеита [33].

Кроме того, многочисленные данные свидетельствуют о малосимптомном течении СпА у больных ПУ. Так, Е. Pato и соавт. [34] обследовали 514 пациентов с ПУ, у 117 (22,8%) из которых имелись клиническо-инструментальные проявления СпА, а поражение глаз в 68,3% случаев характеризовалось развитием острого переднего одностороннего увеита.

Высокая частота СпА у пациентов с HLA-B27-ассоциированным ПУ была отмечена и в работе Y.M. Chung и соавт.

[35]. Из 504 пациентов у 76,8% были выявлены различные СпА, в том числе АС — у 42,5% и недифференцированный СпА — у 29,8%. При этом авторы отмечают, что при ассоциации со СпА увеит достоверно чаще начинается в более молодом возрасте и характеризуется высокой частотой рецидивов.

Оценка 394 пациентов испанской когорты с разными формами увеита продемонстрировала, что у 72 (18%) из них имелся СпА, который у 42 (59%) был диагностирован до, а у 30 (41%) — после дебюта увеита. При СпА увеит в большинстве случаев был острым передним односторонним и в 94% ассоциировался с HLA-B27 [36].

В исследование М. Sykes и соавт. [37] было включено 366 пациентов с неинфекционным ПУ, из них 57 (16%) уже имели установленный диагноз аксиального СпА (аксСпА). Еще 73 пациентам, соответствовавшим критериям включения, среди которых основным была воспалительная боль в спине, начавшаяся в возрасте до 45 лет, была проведена магнитно-резонансная томография (МРТ) крестцово-подвздошных суставов (КПС). В результате у 17 (23,3%) пациентов был подтвержден диагноз аксСпА, из них у 13 на основании МРТ-признаков активного сакроилиита, а у 4 клинически. При сравнении 17 пациентов с аксСпА и 56 без аксСпА по различным клиническим параметрам оказалось, что больные аксСпА имели достоверно более высокие значения BASMI (Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index), СРБ и у них чаще выявлялись ВЗК. С учетом прежде диагностированных случаев частота аксСпА у пациентов с ПУ в этом исследовании составила 20,2%.

Интересные данные представлены группой чешских авторов, обследовавших 65 пациентов с ПУ, не имевших диагноза ревматического заболевания [38]. Целью исследования было определение соответствия пациентов критериям аксСпА и/или периферического СпА и сравнение полученных результатов с таковыми у здоровых лиц (контроль). Обследование включало МРТ КПС для выявления воспалительных изменений в данной области. Оказалось, что 30 (46,2%) пациентов удовлетворяли критериям СпА: 22 (34%) — визуализационной ветви критериев аксСпА, 7 (12%) — клинической ветви и 2 (3%) — критериям периферического СпА.

Для выявления СпА у больных ПУ группой ирландских авторов был разработан алгоритм DUET (Dublin Uveitis Evaluation Tool), чувствительность и специфичность которого составили более 95% (рис. 3) [39]. В процессе разработки алгоритма обследовано 104 пациента с ПУ неустановленной этиологии, у которых на основании анкетирования определялось наличие воспалительной боли в спине, проводилось исследование HLA-B27, после чего их направляли к ревматологу для выявления клинических признаков СпА и дальнейшего обследования. Оказалось, что около 40% пациентов с ПУ имеют призна-

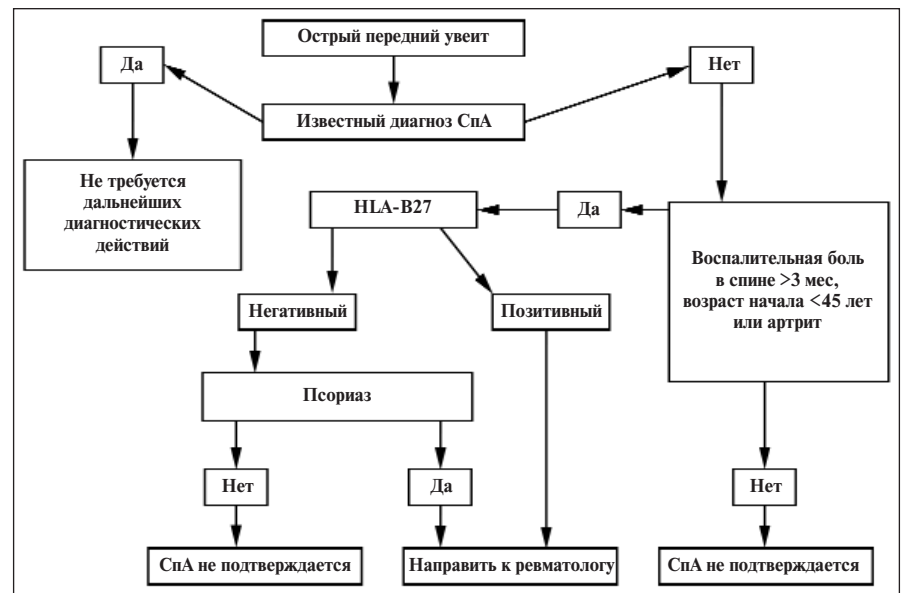


Рис. 3. Алгоритм DUET для выявления СпА у пациентов с ПУ [39]
Fig. 3. The DUET algorithm for detecting SpA in patients with anterior uveitis [39]

ки ранее не диагностированного СпА. Среди больных с вновь выявленным СпА преобладали пациенты с аксСпА, причем большинство (71%) из них соответствовали критериям АС.

В дальнейшем у пациентов когорты DUET с ПУ и СпА и без СпА было оценено качество жизни с использованием неспецифического опросника качества жизни SF-36 и специфического опросника качества жизни для больных с нарушением зрения VCM1 (Vision Core Measure 1) [40]. Сравнительный анализ этих групп продемонстрировал более низкие показатели физического функционирования в группе пациентов с сочетанием ПУ и СпА по сравнению с пациентами с изолированным ПУ.

Алгоритм DUET был использован для оценки 87 пациентов с ПУ офтальмологического отделения клинки Charité, у 36 (41%) из которых при обследовании выявлены признаки СпА. Обязательной частью обследования была МРТ КПС, которая выполнялась всем пациентам независимо от наличия воспалительной боли в спине. Среди пациентов с ПУ и подтвержденным по данным МРТ активным сакроилиитом у 5 не было воспалительной боли в спине, что обосновывает предположение о возможности скрытого течения спондилита у больных ПУ [41].

Таким образом, данные о частоте СпА у пациентов с увеитом существенно различаются: от 18% при разных его формах до 76,8% при HLA-B27-ассоциированном ПУ, что подтверждает значение локализации воспаления и B27-антигена в определении нозологической принадлежности увеита (см. таблицу).

Несмотря на представленную высокую частоту СпА у пациентов с HLA-B27-ассоциированным ПУ, у определенной части больных СпА не развивается даже спустя много лет после начала увеита. В связи с этим выделение у пациентов с HLA-B27-ассоциированным ПУ клинических признаков, свойственных увеиту при СпА и повышающих вероятность развития СпА, имеет большое практическое значение.

Частота СпА у пациентов с увеитом, по данным разных исследований
The incidence of SpA in patients with uveitis according to various studies

Исследование	Количество пациентов, n	Тип увеита	Пациенты с признаками СпА %	особенности увеита
E. Pato и соавт., 2000 [34]	514	ПУ	22,7	Односторонний острый ПУ
Y.M. Chung и соавт., 2009 [35]	504	HLA-B27 + ПУ	76,8	Чаше рецидивы, более молодой возраст дебюта
J. Fernandez-Melon и соавт., 2004 [36]	394	Разные типы	18	Односторонний острый ПУ
M. Sykes и соавт., 2018 [37]	366	Неинфекционный ПУ	20,2	Повышение уровня СРБ, наличие ВЗК
K. Bubova и соавт., 2019 [38]	65	ПУ	46	Чаше рецидивы
M. Haroon и соавт., 2015 [39]	104	ПУ	40	Выше значения VCM1 и SF-36
J. Rademacher и соавт., 2015 [41]	87	ПУ	41	—

Выполненная ранее в ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» оценка 105 пациентов с разными формами увеита позволила диагностировать различные СпА у 60 (57,1%) из них, при этом частота СпА при ПУ составила 67,4% [42]. Наиболее значимыми признаками, ассоциированными со СпА у пациентов с увеитом, оказались: связь с HLA-B27 (отношение шансов, ОШ 17,818; 95% доверительный интервал, ДИ 6,685–47,494), локализация в переднем отрезке глаза (ОШ 7,719; 95% ДИ 2,046–29,125), одностороннее поражение (ОШ 4,141; 95% ДИ 1,645–10,423), поочередное воспаление глаз (ОШ 10,250; 95% ДИ 3,263–32,198), острое рецидивирующее течение (ОШ 5,500; 95% ДИ 2,366–12,785), дебют увеита в возрасте до 30 лет (ОШ 2,364; 95% ДИ 1,072–5,213). На основании выявленных достоверных различий в клинической картине и течении увеита у больных с и без СпА был разработан алгоритм диагностики СпА у пациентов с увеитом. Следует отметить, что клиническая характеристика увеита имеет большое значение при невозможности HLA-типирования. В таких ситуациях можно предположить начальную стадию или малосимптомное течение СпА только на основании течения и локализации увеита. Следовательно, в случаях одностороннего рецидивирующего острого ПУ с поочередным поражением глаз целесообразно дальнейшее обследование для выявления симптомов СпА: определение HLA-B27, рентгенография или МРТ КПС и позвоночника. Напротив, у пациентов с двусторонним хроническим поражением заднего отдела глаза (изолированным хориоретинитом, ретинальным васкулитом, оптический невритом) или пануевитом целесообразен поиск инфекции, опухолей, неврологической патологии или других системных заболеваний.

С учетом сходства в генетике и механизмах развития ПУ и СпА, частого сочетания этих состояний, закономерен вопрос: имеются ли различия в иммунопатогенезе и течении изолированного увеита и увеита, ассоциированного со СпА?

Для выявления этих различий F. Rivera-Civico и соавт. [43] исследовали популяции лимфоцитов у пациентов с острым ПУ со СпА и без него. У пациентов с идиопатическим HLA-B27-ассоциированным ПУ отмечалось более низкое содержание CD4CDR45+ Т-клеток (9,5%), чем у пациентов со СпА (10,2%), и более высокое содержание CD4CD45- Т-клеток (7,9%) по сравнению с пациентами со СпА (6,8%). Тем не менее существенных различий в клини-

ческих проявлениях и течении увеита между этими группами пациентов не обнаружено.

R. Levinson и соавт. [44] исследовали уровень KIR-рецепторов у пациентов с HLA-B27-ассоциированным ПУ с и без СпА. В результате получены данные о более низком уровне ряда KIR-рецепторов у пациентов с HLA-B27-ассоциированным ПУ и аксСпА по сравнению с пациентами без аксСпА. Вероятно, HLA-B27 в отсутствие KIR не может инициировать ранний NK- или CD8+ клеточный ответ для элиминации антигенного стимула, что может вносить вклад в развитие СпА. Кроме того, было показано, что ингибирование KIR-рецепторов может ускорить развитие воспаления глаз.

Сопоставление клинических проявлений у 581 пациента с HLA-B27-ассоциированным ПУ с АС и 475 пациентов с такой же формой увеита без АС, выполненное P. Yang и соавт. [45], показало, что в группе АС было больше мужчин, чаще наблюдались двустороннее или поочередное поражение глаз, фибринный выпот в передней камере глаза, синехии, вторичная глаукома, катаракта и, как следствие, снижение остроты зрения по сравнению с больными без АС, что свидетельствует о более тяжелом течении увеита при наличии АС.

В исследовании C. Mitulescu и соавт. [46] также сравнивались фенотипические особенности пациентов с ПУ в зависимости от наличия или отсутствия СпА. Из 67 пациентов с ПУ у 32 был подтвержден СпА (у 21 СпА был диагностирован ранее, у 11 — впервые) в соответствии с критериями ASAS (Assessment in Spondyloarthritis International Society). Группа больных с подтвержденным СпА отличалась достоверно большим количеством мужчин, более молодым возрастом, высокой частотой выявления HLA-B27, частыми рецидивами увеита, достоверно более высокой медианой СРБ.

О влиянии системного воспалительного заболевания на течение ПУ свидетельствуют результаты исследования, выполненного в ФГБНУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней», в ходе которого сравнивалась частота осложнений у больных HLA-B27-ассоциированным ПУ со СпА и без СпА [47]. В исследование было включено 189 пациентов, которых наблюдали в течение 10 лет. Помимо стандартного офтальмологического обследования по показаниям проводили компьютерную периметрию, УЗИ глаз, оптическую когерентную томографию сетчатки и зрительного нерва, флюоресцентную ангиографию глазного дна и электрофизиологические исследования. Пациенты проходили стандартное ревматологическое

обследование для выявления возможных симптомов СпА, а также исследование на HLA-B27. В результате у 108 (57,1%) из них выявлены различные признаки СпА. В группе со СпА по сравнению с больными без СпА в 1,5 раза чаще отмечались различные осложнения ПУ. При этом статистически значимые различия обнаружены в частоте развития осложненной катаракты, глаукомы, синехий, деструкции стекловидного тела и сочетания нескольких осложнений. Макулопатия, кистозный макулярный отек, дегенерация роговицы, атрофия зрительного нерва также чаще выявлялись в группе СпА, однако различия были статистически незначимыми. Было показано, что число обострений увеита на 100 пациенто-лет и среднее число обострений ПУ в год было выше в группе СпА, чем в группе без СпА. Результаты этого исследования подтверждают взаимосвязь между развитием осложнений ПУ и частотой обострений, а рецидивирующее течение ПУ, собственное АС и другим СпА, является не только фактором риска развития осложнений, но и имеет позитивную предсказательную ценность для диагностики СпА.

В свою очередь, как показано в исследовании М. Kim и соавт. [48], течение HLA-B27-ассоциированного ПУ зависит от исходных параметров тяжести воспаления: при высокой частоте рецидивов значимо чаще наблюдаются ускорение СОЭ, высокий уровень СРБ, гипопион в дебюте болезни.

Таким образом, вопрос, является ли HLA-B27-ассоциированный ПУ проявлением СпА или самостоятель-

ным воспалительным заболеванием, остается открытым и активно обсуждается. Ответить на него поможет длительное систематическое наблюдение за большими группами таких пациентов. По-видимому, это достаточно гетерогенная категория больных, у части из которых процесс может эволюционировать в СпА. По разным данным, частота СпА у больных увеитом составляет от 18% при разных его формах и до 76,8% при HLA-B27-ассоциированном ПУ. Предикторами развития СпА у пациентов с увеитом являются: позитивность по HLA-B27, локализация воспаления в переднем отделе глаза, рецидивирующее течение. При этом ПУ у больных СпА ассоциирован с более высокой частотой осложнений, чем у больных без СпА. Возможно, существуют дополнительные генетические или иммунологические маркеры, определяющие дальнейшее течение HLA-B27-ассоциированного ПУ, которые еще предстоит идентифицировать.

В любом случае даже при отсутствии жалоб со стороны позвоночника и суставов обнаружение HLA-B27 при увеите, особенно при его рецидивирующем течении, следует воспринимать как предиктор возможного развития заболевания из группы СпА. Такие пациенты должны находиться в сфере особого внимания офтальмологов и ревматологов. Взаимодействие специалистов и совместное обследование пациентов, включающее выявление HLA-B27, клинических и радиологических признаков СпА, а также длительное динамическое наблюдение, являются залогом своевременной диагностики СпА у больных ПУ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Chang J, McCluskey P, Wakefield D. Acute anterior uveitis and HLA-B27. *Surv Ophthalmol.* Jul-Aug 2005;50(4):364-88. doi: 10.1016/j.survophthal.2005.04.003.
- Pathanapitoon K, Dodds EM, Cunningham ET, Rothova A. Clinical Spectrum of HLA-B27 associated ocular inflammation. *Ocul Immunol Inflamm.* 2017 Aug;25(4):569-576. doi: 10.1080/09273948.2016.1185527. Epub 2016 Jul 18.
- Ebringer A. Ethnopathogenesis of ankylosing spondylitis and the cross-tolerance hypothesis. In: Ziff M, Cohen SB, editors. *Advances in inflammation research.* Vol. 9: The Spondyloarthropathies. New York: Raven Press; 1985. P. 101-28.
- Schittenhelm R, Sian T, Wilmann P, et al. Revisiting the arthritogenic peptide theory: quantitative not qualitative changes in the peptide repertoire of HLA-B27 allotypes. *Arthritis Rheumatol.* 2015 Mar;67(3):702-13. doi: 10.1002/art.38963.
- Chen B. HLA-B27 in the pathogenesis of ankylosing spondylitis. *Mol Med Rep.* 2017 Apr;15(4):1943-1951. doi: 10.3892/mmr.2017.6248. Epub 2017 Feb 24.
- Colbert R. HLA-B27 misfolding: a solution to the spondyloarthropathy conundrum? *Mol Med Today.* 2000 Jun;6(6):224-30. doi: 10.1016/s1357-4310(00)01699-3.
- Colbert R, Tran T, Layh-Schmitt G. HLA-B27 misfolding and ankylosing spondylitis. *Mol Immunol.* 2014 Jan;57(1):44-51. doi: 10.1016/j.molimm.2013.07.013. Epub 2013 Aug 30.
- Fussell H, Nesbeth D, Lenart I, et al. Novel detection of in vivo HLA-B27 conformations correlates with ankylosing spondylitis association. *Int J Mol Med.* 2018 Jul;42(1):259-269. doi: 10.3892/ijmm.2018.3596. Epub 2018 Mar 29.
- Shuo YU, Cui MA, Jinyi YU, et al. A study of the key genes and inflammatory signaling pathways involved in HLA-B27-associated acute anterior uveitis families. *Int J Mol Med.* 2018 Jul;42(1):259-269. doi: 10.3892/ijmm.2018.3596. Epub 2018 Mar 29.
- Taurog J. The role of HLA-B27 in spondyloarthritis. *J Rheumatol.* 2010 Dec;37(12):2606-16. doi: 10.3899/jrheum.100889.
- Santos S, Lynch S, Campbell EC, et al. Induction of HLA-B27 heavy chain homodimer formation after activation in dendritic cells. *Arthritis Res Ther.* 2008;10(4):R100. doi: 10.1186/ar2492. Epub 2008 Aug 29.
- Tran T, Satumtira N, Dorris ML, et al. HLA-B27 in transgenic rats forms disulfide-linked heavy chain oligomers and multimers that bind to the chaperone BiP. *J Immunol.* 2004 Apr 15;172(8):5110-9. doi: 10.4049/jimmunol.172.8.5110.
- Brewerton D, Caffrey M, Nicholls A, et al. Acute anterior uveitis and HL-A27. *Lancet.* 1974 Mar 16;1(7855):464. doi: 10.1016/s0140-6736(74)92431-3.
- Spencer DG, Hick HM, Dick W. Ankylosing spondylitis — the role of HLA-B27 homozygosity. *Tissue Antigens.* 1979 Nov;14(5):379-84. doi: 10.1111/j.1399-0039.1979.tb00866.x.
- Kim T, Na K, Lee B, Rim TH. HLA-B27 homozygosity no influence on clinical manifestations and functional disability in ankylosing spondylitis. *Clin Exp Rheumatol.* Jul-Aug 2009;27(4):574-9.
- Goto K, Ota M, Maksymowicz WP, et al. Association between MIC A gene A4 allele and acute anterior uveitis in white patients with and without HLA-B27. *Am J Ophthalmol.* 1998 Sep;126(3):436-41. doi: 10.1016/s0002-9394(98)00100-7.
- Martin T, Kurz D, Rosenbaum J. Genetics of uveitis. *Ophthalmol Clin North Am.* 2003 Dec;16(4):555-65. doi: 10.1016/s0896-1549(03)00071-3.
- Tromp G, Kuivaniemi H, Raphael S, et al. Genetic linkage of familial granulomatosis, inflammatory arthritis, skin rash, and uveitis to chromosome 16. *Am J Hum Genet.* 1996; Nov;59(5):1097-107.
- Nossent J, Johnsen S, Bakland G. The influence of ERAP1 gene variants on clinical phenotype in ankylosing spondylitis. *Scand J Rheumatol.* 2016 Nov;45(6):474-479. doi: 10.3109/03009742.2016.1150507. Epub 2016 Apr 20.
- Robinson P, Leo P, Pointon J, et al. The genetic associations of acute anterior uveitis and their overlap with the genetics of ankylosing spondylitis. *Genes Immun.* Jan-Feb 2016;17(1):46-51. doi: 10.1038/gene.2015.49. Epub 2015 Nov 26.
- Dong H, Li Q, Zhang Y, et al. IL23R gene confers susceptibility to ankylosing spondylitis concomitant with uveitis in a Han

- Chinese population. *PLoS One*. 2013 Jun 28; 8(6):e67505. doi: 10.1371/journal.pone.0067505. Print 2013.
22. Zhuang Z, Wang Y, Zhu G, et al. Imbalance of Th17/Treg cells in pathogenesis of patients with human leukocyte antigen B27 associated acute anterior uveitis. *Sci Rep*. 2017 Jan 16;7:40414. doi: 10.1038/srep40414.
23. Rosenbaum J, Asquith M. The Microbiome and HLA B27-associated acute anterior uveitis. *Nat Rev Rheumatol*. 2018 Dec;14(12):704-713. doi: 10.1038/s41584-018-0097-2.
24. Rosenbaum JT, Lin P, Asquith M, et al. Does the microbiome play a causal role in spondyloarthritis? *Clin Rheumatol*. 2014 Jun;33(6):763-7. doi: 10.1007/s10067-014-2664-5. Epub 2014 May 10.
25. McGonagle D, Stockwin L, Isaacs J, Emery P. An enthesitis based model for the pathogenesis of spondyloarthropathy: additive effects of microbial adjuvant and biomechanical factors at disease sites. *J Rheumatol*. 2001 Oct;28(10):2155-9.
26. Sachdeva A, Kramer N, Rosenstein ED. Orbital inflammatory disease: unusual presentation of enthesitis in an HLA-B27 spondyloarthropathy. *Ocul Immunol Inflamm*. 2012 Dec;20(6):468-70. doi: 10.3109/09273948.2012.723779. Epub 2012 Nov 19.
27. <https://www.rjo.ru>
28. Munoz-Fernandez S, de Miguel E, Cobo-Ibanez T, et al. Enthesis inflammation in recurrent acute anterior uveitis without spondylarthritis. *Arthritis Rheum*. 2009 Jul;60(7):1985-90. doi: 10.1002/art.24636.
29. Moll JM. Rheumatology in clinical practice. Oxford: Blackwell Scientific; 1987. 764 p.
30. Zeidler H, Amor B. The Assessment in Spondyloarthritis International Society (ASAS) classification criteria for peripheral spondyloarthritis and for spondyloarthritis in general: the spondyloarthritis concept in progress. *Ann Rheum Dis*. 2011 Jan;70(1):1-3. doi: 10.1136/ard.2010.135889..
31. Годзенко АА, Бочкова АГ, Румянцева ОА и др. Течение и исходы увеита у больных анкилозирующим спондилитом. Научно-практическая ревматология. 2014;52(5):520-5. [Godzenko AA, Bochkova AG, Rumyantseva OA, et al. Progression and outcomes of uveitis in patients with ankylosing spondylitis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(5):520-5. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-520-525
32. Wendling B, Prati C, Demattei C, et al. Impact of uveitis on the phenotype of patients with recent inflammatory back pain: Data from a prospective multicenter French cohort. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012 Jul;64(7):1089-93. doi: 10.1002/acr.21648.
33. Frantz C, Portier A, Etcheto A, et al. Acute anterior uveitis in spondyloarthritis: a monocentric study of 301 patients. *Clin Exp Rheumatol*. Jan-Feb 2019;37(1):26-31. Epub 2018 Dec 19.
34. Pato E, Banares A, Jover JA, et al. Undiagnosed spondyloarthropathy in patients presenting with anterior uveitis. *J Rheumatol*. 2000 Sep;27(9):2198-202.
35. Chung YM, Liao HT, Lin KC, et al. Prevalence of spondyloarthritis in 504 Chinese patients with HLA-B27-associated acute anterior uveitis. *Scand J Rheumatol*. Mar-Apr 2009;38(2):84-90. doi: 10.1080/03009740802385423.
36. Fernandez-Melon J, Munoz-Fernandez S, Hidalgo V, et al. Uveitis as the initial clinical manifestation in patients with spondyloarthropathies. *J Rheumatol*. 2004 Mar;31(3):524-7.
37. Sykes M, Hamilton L, Jones C, Gaffney K. Prevalence of axial spondyloarthritis in patients with acute anterior uveitis: a cross-sectional study utilising MRI. *RMD Open*. 2018 Feb 24;4(1):e000553. doi: 10.1136/rmdopen-2017-000553. eCollection 2018.
38. Bubova K, Gregova M, Zegzulkova K, et al. Active sacroiliitis on magnetic resonance imaging in patients with anterior uveitis. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(2):A470. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-eular7439.
39. Haroon M, O'Rourke M, Ramasamy P, et al. A novel evidence-based detection of undiagnosed spondyloarthritis in patients presenting with acute anterior uveitis: the DUET (Dublin Uveitis Evaluation Tool). *Ann Rheum Dis*. 2015; Nov;74(11):1990-5. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-205358. Epub 2014 Jun 13.
40. O'Rourke M, Haroon M, Alfarasy S, et al. The Effect of Anterior Uveitis and Previously Undiagnosed Spondyloarthritis: Results from the DUET Cohort. *J Rheumatol*. 2017; Sep; 44(9):1347-54. doi: 10.3899/jrheum.170115. Epub 2017 Jul 1
41. Rademacher J, Haibel H, Lüders S, et al. Early recognition of axial spondyloarthritis in patients with acute anterior uveitis: comparison of two referral strategies. *Ann Rheum Dis*. 2015;78(Suppl 2):1252-1254
42. Годзенко АА, Разумова ИЮ, Бочкова АГ. Клиническая оценка увеита и ее значение в диагностике спондилоартритов. Научно-практическая ревматология. 2011; 49(6):38-42. [Godzenko AA, Razumova IYu, Bochkova AG. Clinical uveitis evaluation and its value in the diagnosis of spondyloarthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2011;49(6):38-42. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2011-519.
43. Rivera-Civico F, Jimenez-Alonso J, Martin-Armada M, et al. HLA-B27+ anterior uveitis with or without associated spondyloarthritis: clinical and immunological features. *Ann Rheum Dis*. 1999 Nov;58(11):721-2. doi: 10.1136/ard.58.11.721.
44. Levinson R, Martin T, Luo L, et al. Killer cell immunoglobulin-like receptors in HLA-B27-associated acute anterior uveitis, with and without axial spondyloarthropathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2010;Mar;51(3):1505-10. doi: 10.1167/iovs.09-4232. Epub 2009 Oct 22.
45. Yang P, Wan W, Du L, et al. Clinical features of HLA-B27-positive acute anterior uveitis with or without ankylosing spondylitis in a Chinese cohort. *Br J Ophthalmol*. 2018 Feb;102(2):215-219. doi: 10.1136/bjophthalmol-2016-309499. Epub 2017 Jun 12.
46. Mitulescu C, Popescu C, Oprea C, et al. A referable clinical pattern of spondyloarthritis-associated uveitis. *Rom J Ophthalmol*. 2018; Apr-Jun;62(2):155-161.
47. Razumova I, Godzenko A, Guseva I. Complications of anterior uveitis associated with HLA-B27 antigen in patients with and without spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(2):A486.
48. Kim M, Sim Y, Choi S, Park Y. Potential predictors for frequent relapse in human leukocyte antigen-B27-associated uveitis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2018; Aug; 256(8): 1543-1549. doi: 10.1007/s00417-018-4002-0

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

14.04.2020/29.06.2020/3.07.2020

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.

Годзенко А.А. <https://orcid.org/>

Разумова И.Ю. <https://orcid.org/>

Гусева И.А. <https://orcid.org/>

Проблемы назначения нестероидных противовоспалительных препаратов женщинам репродуктивного возраста с анкилозирующим спондилитом

Кричевская О.А., Дубинина Т.В., Каратеев А.Е.

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

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) являются препаратами первого ряда в терапии анкилозирующего спондилита (АС), их действие связано с блокадой фермента циклооксигеназы 2 и опосредованным снижением синтеза простагландинов (ПГ). Однако ПГ играют важную роль в регулировании функций женской репродуктивной системы. В статье представлены современные данные об участии ПГ в фолликулогенезе, овуляции, имплантации и развитии эмбриона, родовой деятельности. На основании данных экспериментальных и клинических исследований обсуждается возможность НПВП за счет ингибирования синтеза ПГ вызывать нарушения овуляции, в том числе синдром лютеинизации неовулировавшего фолликула и спонтанные аборт. Обоснованно проведение дальнейших исследований с целью определения наиболее оптимальных схем терапии НПВП при планировании беременности и во время гестации у женщин с АС.

Ключевые слова: анкилозирующий спондилит; нестероидные противовоспалительные препараты; синдром лютеинизации неовулировавшего фолликула, беременность.

Контакты: Ольга Аркадьевна Кричевская o.krichevskaya@mail.ru

Для ссылки: Кричевская ОА, Дубинина ТВ, Каратеев АЕ. Проблемы назначения нестероидных противовоспалительных препаратов женщинам репродуктивного возраста с анкилозирующим спондилитом. Современная ревматология. 2020;14(3):132–139. DOI: 10.14412/1996-7012-2020-3-132-139

Problems of prescribing nonsteroidal anti-inflammatory drugs for reproductive-aged women with ankylosing spondylitis

Krichevskaya O.A., Dubinina T.V., Karateev A.E.

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

Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are the first-line medications for ankylosing spondylitis (AS); their action is associated with blockade of the enzyme cyclooxygenase 2 and with a mediated decrease in the synthesis of prostaglandins (PGs). However, PGs play an important role in regulating the functions of the female reproductive system. The paper presents an update on the participation of PG in folliculogenesis, ovulation, implantation, and development of the embryo, and labor activity. Based on experimental and clinical findings, the authors discuss whether due to inhibition of the synthesis of PGs, NSAIDs are able to cause ovulation failure, including luteinized unovulated follicle syndrome and spontaneous abortions. Further investigation is justified to determine the most optimal NSAID therapy regimens when planning pregnancy and during gestation in women with AS.

Keywords: ankylosing spondylitis; nonsteroidal anti-inflammatory drugs; luteinized unovulated follicle syndrome; pregnancy.

Contact: Olga Arkadievna Krichevskaya; o.krichevskaya@mail.ru

For reference: Krichevskaya OA, Dubinina TV, Karateev AE. Problems of prescribing nonsteroidal anti-inflammatory drugs for reproductive-aged women with ankylosing spondylitis. Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal. 2020;14(3):132–139. DOI: 10.14412/1996-7012-2020-3-132-139

В конце XX — начале XXI в. достигнут значительный прогресс в диагностике и лечении спондилоартритов (СпА). С одной стороны, была разработана новая концепция СпА, на основании которой данные заболевания были разделены в зависимости от клинических проявлений на две формы: преимущественно аксиальные и преимущественно периферические [1, 2]. В свою очередь, аксиальные СпА были подразделены на нерентгенологический аксСпА (нр-аксСпА) и анкилозирующий спондилит (АС). Выделение нр-аксСпА

инициировало серию сравнительных исследований, которые не только доказали схожесть клинических проявлений нр-аксСпА и АС, но и способствовали выведению аксСпА из разряда преимущественно «мужских» болезней [3–5]. С другой стороны, были существенно пересмотрены схемы ведения пациентов с АС, сформулированы принципы терапии инновационными генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП) и изменены подходы к назначению нестероидных противовоспалительных препаратов

(НПВП). Достижения ревматологии создали объективные предпосылки для рационального планирования беременности и ее благоприятных исходов у пациенток с АС. Однако в настоящее время остается неуточненным ряд вопросов, в частности коррекция медикаментозной терапии на этапе подготовки к гестации.

НПВП — обширная группа различных по химической структуре препаратов, объединенных общим механизмом фармакологического действия — блокадой фермента циклооксигеназы 2 (ЦОГ2) и опосредованным снижением синтеза простагландинов (ПГ) [6]. В зависимости от способности блокировать различные изоформы циклооксигеназы (ЦОГ1, ЦОГ2) НПВП подразделяют на ЦОГ2-селективные (с-НПВП, или коксибы) и неселективные (н-НПВП); ряд экспертов выделяет НПВП с умеренной селективностью в отношении ЦОГ2. ЦОГ1 является конститутивным ферментом во многих тканях (постоянно синтезируется независимо от условий существования организма или наличия соответствующего субстрата), регулирует физиологические эффекты ПГ, в том числе синтез цитопротективных ПГ в слизистой оболочке желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), что и определяет различие между с-НПВП и н-НПВП по степени негативного влияния на ЖКТ. Продукция ЦОГ2 является индуцибельной, увеличивается в условиях воспаления под действием факторов роста, провоспалительных цитокинов, бактериальных токсинов практически во всех тканях, что, в свою очередь, приводит к синтезу провоспалительных ПГ [7]. В то же время ЦОГ2 является конститутивной для головного мозга, юктагломерулярного аппарата почек, женских половых желез и продуцируется там непрерывно. И хотя основной механизм противовоспалительного действия НПВП обусловлен блокадой ЦОГ2, а ингибция ЦОГ1 связана с нежелательными реакциями, главным образом НПВП-гастро- и энтеропатией, обе изоформы ЦОГ вносят вклад в образование ауторегуляторных и гомеостатических простаноидов, и обе могут способствовать высвобождению простаноидов во время воспаления [8]. R. Langenbach и соавт. [9] на основании данных, полученных на мышиных моделях, пришли к заключению, что продукция ПГЕ₂ на 75% обусловлена ЦОГ2 и на 25% — ЦОГ1. Блокирование НПВП обеих изоформ ЦОГ приводит к снижению синтеза ПГ, в том числе ПГF₂ и ПГЕ₂, играющих важную роль в регуляции репродуктивной системы женщин.

Роль НПВП в лечении АС

J.D. Niringiyumukiza и соавт. [10] в обзоре литературы, посвященном роли ПГЕ₂ в процессах овуляции, имплантации и раннего развития эмбриона у млекопитающих, сделали вывод о необходимости ограничения терапии НПВП у женщин с нарушением репродуктивной функции. Однако при АС НПВП являются препаратами первой линии терапии, причем их длительное применение предпочтительнее коротких курсов в связи с возможной способностью этих препаратов предотвращать/тормозить структурные изменения — эктопическую оксификацию на фоне гиперэкспрессии ЦОГ2 [11, 12]. В ряде исследований начала XXI в. было показано, что использование НПВП в постоянном режиме снижает рентгенологическое прогрессирование в позвоночнике, в части случаев независимо от исходной активности заболевания и выраженности рентгенологических изменений [13]. В настоящее время патогенез образования синдес-

мофитов до конца неясен, обсуждается влияние ПГ на метаболизм кости, в частности ПГЕ₂ рецептора 4 (EP4), кодируемого геном *PTGER4* в организме человека. Передача сигнала через этот рецептор опосредует повышенную активность остеобластов и остеокластов. Еще одним геном, тесно связанным с тяжестью рентгенологических изменений в позвоночнике при АС, является *PTGS1*, кодирующий ЦОГ1 [14]. Кроме того, рассматривается влияние ПГЕ₂, синтезируемого фибробластами, на продукцию интерлейкина (ИЛ) 23 [15], что представляется чрезвычайно важным при АС, патогенез которого связан с активацией оси ИЛ23/ИЛ17. F.M. Milanez и соавт. [15] не выявили снижения исходно высоких уровней ПГЕ₂ и ИЛ23 у пациентов с АС, получавших лечение ингибиторами фактора некроза опухоли α в комбинации с НПВП, несмотря на уменьшение клинко-лабораторной активности заболевания, что может свидетельствовать об альтернативной регуляции ПГ в оси ИЛ23/ИЛ17. Необходимо отметить, что часть авторов подвергает сомнению способность НПВП тормозить образование синдесмофитов только путем подавления синтеза ПГЕ₂ в связи многофакторным влиянием ПГ на ремоделирование кости (ПГ в определенных условиях участвуют в стимуляции дифференцировки как остеобластов, так и остеокластов и могут оказывать ингибирующее действие на дифференцированные остеобласты и остеокласты) [16]. Тем не менее в настоящее время НПВП рассматриваются как основные патогенетические препараты при АС, способные индуцировать и поддерживать ремиссию заболевания, а назначение базисных противовоспалительных препаратов или ГИБП не является основанием для отмены НПВП. Таким образом, вопрос о продолжении/отмене терапии НПВП на этапе планирования беременности и во время гестации остается чрезвычайно актуальным.

В предыдущей работе [17] мы подробно описали принципы назначения НПВП на этапах подготовки к беременности и на ее фоне. Напомним кратко, что в обновленных рекомендациях Европейской антиревматической лиги (European League Against Rheumatism, EULAR) по применению лекарственных препаратов при планировании и наступлении беременности [18] и в российских клинических рекомендациях [19] указано, что прием н-НПВП возможен при планировании и в I–III триместрах беременности. При этом подчеркивается, что при приеме НПВП в I триместре необходимо соблюдать осторожность, а не позднее 32-й недели гестации их нужно обязательно отменять из-за риска преждевременного закрытия артериального протока, олигогидрамниона и нарушения функции почек у новорожденного. Наиболее безопасными НПВП в первых двух триместрах беременности считаются ибупрофен и диклофенак, относящиеся по классификации Управления по контролю и безопасности пищевых продуктов и лекарственных средств США (Food and Drug Administration, FDA) в эти периоды к категории В (нет доказательств риска) [20]. В связи с отсутствием данных о безопасности с-НПВП их прием в период планирования беременности и гестации не разрешен, в связи с чем показан переход на н-НПВП еще на этапе планирования беременности. Рекомендуется временная отмена любых НПВП перед зачатием у женщин с проблемами фертильности из-за способности НПВП подавлять овуляцию [20, 21], что, безусловно, может привести к повышению активности АС еще до наступления беременности, особенно если подготовка к ней займет

несколько месяцев. Таким образом, современные подходы к назначению НПВП при АС, а именно их длительное применение и минимизация оснований для отмены, требуют уточнения при планировании беременности.

Значение ПГ в регуляции функций женской репродуктивной системы

ПГ принимают участие в процессе овуляции, оплодотворения, имплантации плодного яйца, индукции родов, регуляции менструального кровотечения.

Участие ПГ в фолликулогенезе и овуляции

При овуляции происходит разрыв базальной мембраны зрелого фолликула и выход из него яйцеклетки. Овуляторный пик лютеинизирующего гормона (ЛГ) индуцирует экспрессию гена ЦОГ2 [22] и увеличение содержания ПГ в клетках преовуляторного фолликула в 50–100 раз. ЦОГ2 и ПГ играют важную роль в формировании межклеточного матрикса ооцит-кумулусного комплекса, расширении кумулюсных клеток, мейотическом созревании фолликула и разрыве стенки зрелого фолликула.

Для нормального созревания фолликула необходима тесная связь между ооцитом и окружающими его соматическими клетками: муральной гранулезой, выстилающей полость фолликула, и кумулюсными клетками, непосредственно окружающими ооцит [23]. В процессе фолликулогенеза под действием ЛГ формируется зрелый ооцит-кумулусный комплекс, в котором кумулюсные клетки тесно связаны с ооцитом специальными щелевыми контактами, позволяющими осуществлять метаболический обмен и транспорт сигнальных молекул, что оказывает непосредственное влияние на развитие фолликула и ядерное и цитоплазматическое созревание ооцита. Важным процессом финальной стадии фолликулогенеза, необходимым для нормального развития ооцита и овуляции, является экспансия (расширение) кумулюсных клеток, характеризующаяся их ростом с одновременной потерей тесных контактов между клетками. В процессе экспансии кумулюсные клетки продуцируют гиалуроновую кислоту, способствующую «разбуханию» ооцит-кумулусного комплекса. В экспансии клеток кумулюса участвуют несколько генов, в частности ген гиалуронан синтетазы 2 (*HAS2*) и ген амфирегулина (*AREG*), экспрессия которых в кумулюсных клетках коррелирует со степенью экспансии, показателями качества ооцитов и развитием эмбриона [24]. В недавно проведенных исследованиях было показано, что ПГЕ₂ усиливает экспрессию *HAS2* и *AREG* в клетках гранулезы и кумулюса, стимулируя экспансию [10]. Кроме того, ПГЕ₂ взаимодействует с сигнальными внутриклеточными каскадами, такими как митоген-активируемые протеинкиназные каскады (МАРК) 1-го и 3-го типов и циклический аденозинмонофосфат (цАМФ), принимая участие в регулировании мейотического созревания ооцита [10, 22]. Некоторые исследователи отмечают вклад ПГ в индукцию экспрессии и увеличения активности металлопротеиназы ADAMTS-1 и других протеаз, что является одним из главных факторов деградации фолликулярной стенки [10]. ПГ также стимулируют развитие воспалительной реакции в стенке фолликула и активность гладкой мускулатуры, облегчая выход ооцита. В серии экспериментальных работ на мышинных моделях с мутациями в гене ЦОГ2 и дефицитом поверхностного рецептора ПГ₂ — EP2 —

было продемонстрировано, что нарушение процесса овуляции обусловлено как дефектом расширения ооцит-кумулусного комплекса, так и нарушением разрыва фолликулярной стенки [10, 22, 25].

Транспорт яйцеклетки и влияние на механизмы оплодотворения

После овуляции кумулюсные клетки сохраняют связь с ооцитом, способствуя захвату ооцит-кумулусного комплекса эпителиальными клетками воронки маточной трубы и дальнейшему продвижению его по трубе в матку [23]. Кумулюсные клетки секретируют хемокиновые рецепторы и хемокины CCL7, CCL2 и CCL9, которые повышают вязкость межклеточного матрикса ооцит-кумулусного комплекса, обеспечивая таким образом механическую защиту ооцита, однако это является одним из факторов, препятствующих прохождению сперматозоидов и затрудняющих оплодотворение. ПГЕ₂ посредством активации каскада цАМФ ингибирует секрецию CCL7 и CCL2, уменьшая вязкость межклеточного матрикса ооцит-кумулусного комплекса, что облегчает проникновение сперматозоидов [10]. Описана также способность ПГЕ₂ защищать сперматозоиды от фагоцитарной активности нейтрофилов в маточных трубах за счет участия в ингибировании формирования нейтрофильных внеклеточных ловушек [10]. ПГ влияют на сократительную активность маточных труб: в фолликулиновой фазе вызывают сокращение истмического отдела труб, в лютеиновой — его расслабление, усиление перистальтики ампулы, что способствует проникновению яйцеклетки в полость матки [26]. К моменту овуляции в фолликулах резко возрастает содержание ПГФ_{2α}, который играет важную роль в усилении сократительной функции маточных труб, а его дефицит рассматривается как один из возможных факторов внематочной беременности.

Участие ПГ в имплантации и раннем развитии эмбриона

При проникновении яйцеклетки в полость матки ПГ продолжают участвовать в транспорте яйцеклетки, воздействуя на миометрий: от трубных углов по направлению ко дну матки стимулирующий эффект сменяется тормозящим, что способствует nidации бластоцисты [26]. Было показано постепенное увеличение содержания ПГЕ₂ в эмбрионах на этапах от двухклеточного эмбриона до бластоцисты. ПГЕ₂ содействует «вылуплению» бластоцисты из блестящей оболочки (начальная стадия имплантации), обсуждается также способность ПГ ускорять пролиферацию трофобластов и влиять на их инвазию путем стимуляции выработки хемокинов в эндометрии [10]. ПГЕ₂ поддерживает лютеинизацию, защищая желтое тело от регрессии, за счет участия в экспрессии рецепторов ЛГ в желтом теле, что приводит к увеличению синтеза прогестерона, стимулирующего рост эндометрия. Кроме того, он усиливает кровообращение в матке и яичниках посредством повышения активности аденилатциклазы и синтеза оксида азота, который является вазодилатором [10]. Вырабатываемый эмбрионом 17-эстрадиол приводит к увеличению секреции ПГЕ₂ и снижению продукции ПГФ_{2α}, что на ранних сроках беременности предотвращает регресс желтого тела. Если оплодотворение яйцеклетки не произошло, то в клетках основной оболочки желтого тела увеличивается концентрация ПГЕ₂, который совместно с эндотелином 1 вызывает спазм сосудов желтого

тела, приводя к лютеолизу (наряду с торможением секреции ЛГ). Важность ЦОГ2 и ПГ для успешной имплантации эмбриона была подтверждена в ряде экспериментальных исследований: дефицит ЦОГ2 приводил к нарушению оплодотворения и имплантации, при этом введение экзогенного ПГЕ₂ нивелировало эти эффекты [27, 28]. F. Vilella и соавт. [29] было показано, что в период «имплантационного окна» концентрация ПГФ_{2α} и ПГЕ₂ в эндометриальной жидкости повышается как в естественном менструальном цикле, так и в циклах с контролируемой стимуляцией яичников. В образцах эндометриальной жидкости, полученной от женщин, у которых происходила успешная имплантация перенесенных эмбрионов, отмечался повышенный уровень ПГ. Авторы предположили, что концентрация ПГ за 24 ч до планируемой пересадки эмбриона может служить маркером успешной имплантации, однако этот вывод требует дальнейшего уточнения. В настоящее время низкий уровень ПГ рассматривают как одну из возможных причин систематического нарушения имплантации эмбриона в рамках программ вспомогательных репродуктивных технологий [27].

Роль ПГ во время беременности и родов

ПГ играют важную роль в патогенезе преэклампсии. Недостаточная продукция простаглицина, ПГЕ и гиперпродукция ПГФ и тромбосана приводят к генерализованному сосудистому спазму в сочетании с гиперкоагуляцией, повышению общего периферического сосудистого сопротивления, уменьшению сердечного выброса, снижению кровотока и клубочковой фильтрации почек, нарушению микроциркуляции в плаценте [30].

Одной из главных «репродуктивных» функций ПГ является подготовка шейки матки к родам и участие в родовой деятельности. ПГЕ₂ синтезируется в шейке матки, способствует снижению количества и дестабилизации коллагена в ее структуре за счет активизации протеолитических ферментов, оказывает релаксирующее действие на гладкую мускулатуру, что приводит к размягчению и расширению шейки матки. ПГФ_{2α} синтезируется в децидуальной оболочке и миометрии, повышает чувствительность миометрия к окситоцину и является основным модулятором родовой деятельности.

Регуляция менструального кровотечения

Интенсивность менструального кровотечения определяется как структурой эндометрия к моменту его отторжения, так и сократительной способностью миометрия, артериол, агрегацией тромбоцитов, что тесным образом связано со степенью синтеза ПГФ_{2α} [26].

ПГ участвуют в патогенезе нарушений менструального цикла, а при первичной дисменорее повышенная выработка ПГФ_{2α} и ПГЕ₂ является одним из основных факторов возникновения патологии. Таким образом, ПГ имеют большое значение в нейрогуморальной регуляции женской репродуктивной системы, дефицит ПГ или их дисбаланс могут приводить к снижению фертильности и репродуктивным потерям.

Влияние НПВП на овуляцию

В многочисленных экспериментальных работах, проводимых с 70-х годов прошлого века и продолжающихся в настоящее время, с использованием современных подходов было показано, что НПВП способны ингибировать овуляцию у различных видов млекопитающих [31]. Одним из наи-

более широко используемых препаратов в более ранних исследованиях был индометацин (н-НПВП). Однако сегодня механизмы, лежащие в основе подавления овуляции НПВП, до конца не выяснены. Большинство исследователей сходится во мнении, что действие НПВП связано с препятствием разрыву стенки фолликула за счет ингибирования активности ряда протеолитических ферментов, которое и является причиной развития синдрома лютеинизации неовулировавшего фолликула (ЛНФ) как у экспериментальных животных, так и у женщин [31]. Наряду с этим ряд авторов считает, что действие НПВП обусловлено не блокированием разрыва фолликула в предварительно подготовленной области (стигме), а индукцией аномального разрыва в фолликулярной стенке в результате дисбаланса протеолитического гомеостаза. Было показано, что на фоне введения индометацина разрыв фолликула происходит случайным образом в любом месте, чем, по-видимому, объясняется нормальная овуляция 30% ооцитов даже при воздействии высоких доз индометацина (в 35% случаев развивается ЛНФ, 35% ооцитов через разрыв на базолатеральных сторонах стенки фолликулов выходят в интерстиций яичников) [32]. В настоящее время также обсуждается возможность НПВП блокировать овуляцию путем нарушения процессов в ооцит-кумулюсном комплексе, в том числе экспансии кумулюса [32]. Помимо этого, продолжают исследования ЦОГ-независимого пути антиовуляторного действия НПВП. В клинической практике синдром ЛНФ при приеме НПВП был описан в середине 80-х годов XX в. [33]. В некоторых работах, проведенных позднее [34] с применением ультразвуковой визуализации овуляции и определением уровня гормонов, установлено, что как с-НПВП, так и н-НПВП в 50–100% случаев вызывали ЛНФ или отсроченный разрыв фолликула после овуляторного пика ЛГ; при этом гормональный статус женщин не нарушался, за исключением снижения уровня прогестерона у трети участниц в одном из исследований. Необходимо отметить, что все исследования включали небольшое число (13–20) здоровых добровольцев.

Одно из первых исследований, касающихся развития ЛНФ у женщин с ревматическими заболеваниями (РЗ), представлено М. Akil и соавт. [35]. Авторы описали три случая (2 женщины страдали АС и 1 — ревматоидным артритом, РА) развития обратимого бесплодия на фоне длительного приема в первом клиническом примере индометацина 150 мг/сут, а в двух других — диклофенака 100–200 мг/сут. После исключения прочих причин бесплодия НПВП были отмены, и у всех пациенток беременность наступила в течение первого менструального цикла.

Интересные данные получены М.С. Мису и соавт. [34] при изучении влияния на овуляцию НПВП разных классов и с разным периодом полувыведения: эторикоксиб 90 мг/сут, диклофенак 150 мг/сут, ибупрофен 1600 мг/сут, кетопрофен 200 мг/сут, целекоксиб 200 мг/сут и нимесулид 200 мг/сут. В 1-ю группу вошли 14 пациенток (10 с РА и 4 с АС), которые принимали НПВП непрерывно с 1-го дня менструального цикла и до начала 3-х суток после овуляторного пика ЛГ. Всего было проанализировано 59 менструальных циклов. Во 2-ю группу включено 29 женщин без РЗ, получавших НПВП с 1-го по 8-й день менструального цикла в связи с болью в спине невоспалительного характера. Контрольную группу составили 449 женщин без РЗ, не принимавших НПВП, но наблюдавшихся по поводу вторичного

бесплодия. Все включенные в исследование имели ранее хотя бы одну беременность. Для контроля овуляции использовалась интравагинальная ультразвуковая визуализация. Примечательно, что размеры доминантного фолликула и продолжительность менструального цикла не различались в трех группах обследованных. Частота синдрома ЛНФ в 1-й группе составила 36,5%, была значительно выше, чем в 3-й группе (3,4%), и не отличалась от таковой во 2-й группе (24,1%) независимо от приема конкретного НПВП. У женщин с АС ЛНФ наблюдалась в 5 (23,8%) из 21 прослеженного цикла. Синдром ЛНФ чаще возникал на фоне приема эторикоксиба, в то время как при использовании ибупрофена, кетопрофена, целекоксиба и нимесулида ни одного случая ЛНФ не зафиксировано. Результаты М.С. Мису и соавт. отличались от данных ранее проведенного исследования, в котором синдром ЛНФ встречался в 60% случаев при использовании ибупрофена в дозе 2400 мг/сут, что авторы объяснили дозозависимостью ингибирования разрыва фолликула [36]. Взаимосвязь дозы НПВП с нарушением репродуктивной функции продемонстрирована и при изучении мелоксикама: нарушение овуляции имело место в 50% случаев при его приеме в дозе 15 мг/сут и в 91% случаев при использовании в дозе 30 мг/сут. М.С. Мису и соавт. [34] также пришли к выводу, что НПВП повышают риск развития ЛНФ в большей степени у пациентов с низкой активностью РЗ, однако, на наш взгляд, учитывая малочисленность группы, подобное заключение делать преждевременно. Продолжая изучение роли мелоксикама в нарушении процесса овуляции, С. Jesam и соавт. [37] оценили возможность использования этого препарата в качестве негормонального контрацептива. Однако было показано, что на фоне приема мелоксикама в дозе 30 мг/сут с 5-го по 22-й день менструального цикла 20% ооцитов продолжают нормально овулировать.

В 2014 г. были опубликованы результаты работы B.Q. Sherif и соавт. [38], изучивших влияние НПВП на овуляцию у женщин с болью в спине, посещавших ревматологическую клинику (диагноз пациенток в статье не уточняется). 16 из них получали диклофенак 100 мг/сут, 12 — напроксен 1000 мг/сут и 11 — эторикоксиб 90 мг/сут с 10-го по 20-й день менструального цикла. В контрольную группу вошли 10 здоровых женщин, не принимавших НПВП. Диклофенак оказал самое сильное негативное влияние на овуляцию по сравнению с другими препаратами. В группе пациенток, получавших диклофенак, нормальная овуляция имела лишь в 6,3% случаев, синдром ЛНФ развился в 75% наблюдений, тогда как при приеме напроксена — в 25 и 33,3% и эторикоксиба — в 27,3 и 18,2% соответственно. Повышение уровня прогестерона на 20-й день менструального цикла у женщин, принимавших НПВП, было менее выраженным, чем в контрольной группе. Кроме того, у трети пациенток авторы описывают развитие функциональных кист на месте неовулировавшего фолликула, которые не определялись в следующем цикле после прекращения терапии НПВП.

Бразильские исследователи проанализировали частоту развития синдрома ЛНФ на фоне приема НПВП у пациенток с ювенильным идиопатическим артритом (ЮИА) [39]. Синдром ЛНФ отмечался в 25% случаев и только у пациенток (n=8), которым дополнительно к основной терапии был назначен напроксен 1000 мг/сут. В группах здоровых (контроль, n=11) и больных ЮИА, не получавших НПВП (n=15), синдром ЛНФ не выявлялся. Все участницы исследования

были сопоставимы по возрасту, гормональному статусу и овариальному резерву, а пациентки с ЮИА — и по длительности заболевания.

Таким образом, в представленных работах была продемонстрирована способность НПВП влиять на овуляцию, в том числе у пациенток с АС. Однако большинство исследований содержат небольшое количество наблюдений, и данные о встречаемости и типе нарушения процесса овуляции при приеме конкретных препаратов в этих работах существенно различаются. Кроме того, пока не установлены частота развития синдрома ЛНФ при назначении НПВП в режиме «по требованию» в преовуляторной фазе менструального цикла, дозы ряда широко применяемых препаратов, вызывающие «антиовуляторный» эффект, и связь развития синдрома ЛНФ с активностью АС.

Влияние НПВП на имплантацию и развитие эмбриона

С учетом роли ПГ в имплантации blastocysts и децелуляции стромальных клеток эндометрия, поддерживающей трофику эмбриона с момента имплантации до появления первых очагов маточно-плацентарного кровообращения, обсуждается способность НПВП негативно влиять на имплантацию и раннее развитие эмбриона. В ряде экспериментальных работ было показано, что введение НПВП препятствует имплантации у млекопитающих [40]. Также получены данные о влиянии ингибирования синтеза ПГ на успешность имплантации у женщин.

В исследовании, проведенном в США [41], на основании опроса 1055 женщин было выявлено, что прием НПВП в период, предшествующий зачатию или близкий к нему по времени, повышает риск выкидыша на ранних сроках беременности (отношение шансов, ОШ 1,8), причем частота неблагоприятных исходов увеличивается при использовании НПВП во время зачатия (ОШ 5,6) в течение ≥ 7 дней (ОШ 8,1). Однако в указанной группе было всего 53 (5%) женщины, у которых имел место выкидыш, что, безусловно, является существенным поводом для уточнения полученных результатов.

Данные датского популяционного исследования, в основе которого лежал анализ регистра родов одного из регионов Дании с 1991 по 1998 г., по мнению авторов, подтверждают связь приема НПВП (в дозе, эквивалентной 400–600 мг ибупрофена) за 30 дней до зачатия и во время беременности со спонтанными выкидышами [42]. Риск выкидыша увеличивался в течение недели после приема НПВП (ОШ 6,99), но сохранялся и через 7–9 нед после окончания терапии (ОШ 2,69). Данное исследование имеет ряд ограничений, так как не уточнены сроки потерь беременности, показаны и длительность приема НПВП, не проанализированы другие возможные причины неблагоприятных исходов беременности. Тем не менее дозозависимое влияние принимаемых во время беременности НПВП на частоту спонтанных аборт было выявлено и в более позднем исследовании канадской когорты женщин (n=4705) [43]: риск выкидыша до 20-й недели гестации увеличивался при приеме различных НПВП, в частности диклофенака (ОШ 3,1), ибупрофена (ОШ 2,2), целекоксиба (ОШ 2,2), при комбинированной терапии несколькими препаратами (ОШ 2,6).

В то же время в исследованиях, посвященных вспомогательным репродуктивным технологиям [40], показано, что однократное введение с аналгетической целью 100 мг

диклофенака после забора ооцита не влияет на имплантацию эмбриона и развитие беременности.

Таким образом, вопрос безопасности назначения НПВП в месяц зачатия и на ранних сроках беременности до конца не изучен. Эта проблема является наиболее актуальной для женщин с АС, так как необоснованно ранняя отмена НПВП может привести к усилению активности заболевания в первые недели гестации. Для успешного планирования беременности у пациенток с АС необходимы новые знания, касающихся связи приема НПВП и спонтанных аборт.

Влияние НПВП на неонатальные исходы

Влияние НПВП на риск врожденных аномалий был подробно описан ранее [17, 44]. Здесь укажем лишь, что продолжает обсуждаться повышенный риск возникновения малых аномалий развития сердца и гастрошизиса при приеме ибупрофена в I триместре беременности. После 20-й не-

дели гестации все НПВП могут вызывать сужение артериального протока и ухудшать функцию почек у плода. Спорной остается связь между использованием ибупрофена и диклофенака во II и III триместрах гестации и повышенным риском кровотечения в родах, а также развитием астмы у детей в возрасте до 18 мес.

Заключение

Проблема назначения женщинам репродуктивного возраста с АС селективных и неселективных ЦОГ2-ингибиторов, учитывая потенциальное влияние препаратов этой группы на овуляцию, имплантацию эмбриона и развитие плода, остается чрезвычайно актуальной. Для повышения эффективности лечения и сохранения репродуктивного здоровья женщин необходимо дальнейшее изучение оптимальных схем терапии НПВП на этапе подготовки к беременности и в течение гестации.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewe R, et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection. *Ann Rheum Dis*. 2009 Jun;68(6):777-83. doi: 10.1136/ard.2009.108233. Epub 2009 Mar 17.
- Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewe R, et al. The Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for peripheral spondyloarthritis and for spondyloarthritis in general. *Ann Rheum Dis*. 2011 Jan;70(1):25-31. doi: 10.1136/ard.2010.133645. Epub 2010 Nov 24.
- Rudwaleit M, Haibel H, Baraliakos X, et al. The early disease stage in axial spondyloarthritis: Results from the german spondyloarthritis inception cohort. *Arthritis Rheum*. 2009 Mar;60(3):717-27. doi: 10.1002/art.24483.
- Kiltz U, Baraliakos X, Karakostas P, et al. Do patients with non-radiographic axial spondyloarthritis differ from patients with ankylosing spondylitis? *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012 Sep;64(9):1415-22. doi: 10.1002/acr.21688.
- Sieper J, van der Heijde D. Review: Nonradiographic axial spondyloarthritis: New definition of an old disease? *Arthritis Rheum*. 2013 Mar;65(3):543-51. doi: 10.1002/art.37803.
- 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. *Klinicheskie rekomendatsii. Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(S1):1-29. (In Russ.).] doi: 10.14412/1995-4484-2018-1-29
- Шостак НА, Клименко АА. Нестероидные противовоспалительные препараты — современные аспекты их применения. Клиницист. 2013;7(3-4):53-61. [Shostak NA, Klimenko AA. Non-steroidal anti-inflammatory drugs — modern aspects of their use. *Klinitsist*. 2013;7(3-4):53-61. (In Russ.).]
- Ricciotti E, Fitzgerald GA. Prostaglandins and inflammation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2011 May;31(5):986-1000. doi: 10.1161/ATVBAHA.110.207449.
- Langenbach R, Loftin C, Lee C, Tiano H. Cyclooxygenase knockout mice—Models for elucidating isoform-specific functions. *Biochem Pharmacol*. 1999 Oct 15;58(8):1237-46. doi: 10.1016/s0006-2952(99)00158-6.
- Niringimukiza JD, Cai H, Xiang W. Prostaglandin E₂ involvement in mammalian female fertility: ovulation, fertilization, embryo development and early implantation. *Reprod Biol Endocrinol*. 2018 May 1;16(1):43. doi: 10.1186/s12958-018-0359-5.
- Каратеев АЕ, Насонов ЕЛ. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов при ревматических заболеваниях. В кн.: Насонов ЕЛ, редактор. Российские клинические рекомендации. Ревматология. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2017. С. 339-59. [Karateev AE, Nasonov EL. Use of non-steroidal anti-inflammatory drugs in rheumatic diseases. In: Nasonov EL, editor. *Rossiiskie klinicheskie rekomendatsii. Revmatologiya* [Russian clinical guidelines. *Rheumatology*]. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. P. 339-59].
- Каратеев АЕ. Обладают ли нестероидные противовоспалительные препараты патогенетическим действием? Современная ревматология. 2012;6(4):13-22. [Karateev AE. Have nonsteroidal anti-inflammatory drugs a pathogenetic action? *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2012;6(4):13-22. (In Russ.).] doi: 10.14412/1996-7012-2012-758
- Wanders A, van der Heijde D, Landewe R, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs reduce radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis: A randomized clinical trial. *Arthritis Rheum*. 2005 Jun;52(6):1756-65. doi: 10.1002/art.21054.
- Haroon N. Ankylosis in ankylosing spondylitis: current concepts. *Clin Rheumatol*. 2015 Jun;34(6):1003-7. doi: 10.1007/s10067-015-2956-4.
- Milanez FM, Saad VT, Moraes JC, et al. IL-23/Th17 axis is not influenced by TNF-blocking agents in ankylosing spondylitis patients. *Arthritis Res Ther*. 2016 Feb 24;18:52. doi: 10.1186/s13075-016-0949-6.
- Zhang JR, Pang DD, Dai SM. Non-steroidal anti-inflammatory drugs are unlikely to inhibit radiographic progression of ankylosing spondylitis: a systematic review. *Front Med (Lausanne)*. 2019 Oct 4;6:214. doi: 10.3389/fmed.2019.00214. eCollection 2019.
- Кричевская ОА, Гандалоова ЗМ, Дубинина ТВ. Анкилозирующий спондилит и беременность: современный взгляд на проблему. Современная ревматология. 2018;12(3):19-28. [Krichevskaya OA, Gandaloova ZM, Dubinina TV. Ankylosing spondylitis and pregnancy: a current view on the problem. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2018;12(3):19-28. (In Russ.).] doi: 10.14412/1996-7012-2018-3-19-28
- Gotestam Skorpen C, Hoeltzenbein M, Tincani A, et al. The EULAR points to consider for use of antirheumatic drugs before pregnancy, and during pregnancy and lactation. *Ann Rheum Dis*. 2016 May;75(5):795-810. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208840. Epub 2016 Feb 17.
- Кошелева НМ. Планирование беременности и наблюдение за беременными с ревматическими заболеваниями. В кн.: Насонов ЕЛ, редактор. Российские кли-

- нические рекомендации. Ревматология. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2017. С. 380-9. [Kosheleva NM. Pregnancy planning and monitoring of pregnant women with rheumatic diseases. In: Nasonov EL, editor. *Rossiiskie klinicheskie rekomendatsii. Revmatologiya* [Russian clinical guidelines. Rheumatology]. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. P. 380-9.]
20. U.S. Food and Drug Administration, Lactation, and Reproductive Potential: Labeling for Human Prescription Drug and Biological Products – Content and Format, Guidance for Industry; <https://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm425398.pdf>
21. Власова ГА, Перминова СГ, Кошелева НМ и др. Репродуктивная функция у женщин с иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями. Акушерство и гинекология. 2019;(10):51-9. [Vlasova GA, Perminova SG, Kosheleva NM, et al. Reproductive function in women with immuno-inflammatory rheumatic diseases. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2019;(10):51-9. (In Russ.).]
22. Боярский КЮ, Кахиани ЕИ. Молекулярные процессы фолликулогенеза. От овуляции до формирования желтого тела (обзор литературы). Проблемы репродукции. 2018;24(2):9-22. [Boyarskii KYu, Kakhiani EI. Molecular processes of folliculogenesis. From ovulation to the formation of the yellow body (literature review). *Problemy reproduksii*. 2018;24(2):9-22. (In Russ.).]
23. Сафронова НА, Калинина ЕА, Донников АЕ и др. Перспективы исследования маркеров клеток кумулюса для оценки качества ооцитов и эмбрионов в программах вспомогательных репродуктивных технологий. Акушерство и гинекология. 2015;(12):21-5. [Safronova NA, Kalinina EA, Donnikov AE, et al. Prospects for the study of Cumulus cell markers for assessing the quality of oocytes and embryos in assisted reproductive technology programs. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2015;(12):21-5. (In Russ.).]
24. Kimura N, Konno Y, Miyoshi K, et al. Expression of Hyaluronan Synthases and CD44 Messenger RNAs in Porcine Cumulus-Oocyte Complexes During In Vitro Maturation I. *Biol Reprod*. 2002 Mar;66(3):707-17. doi: 10.1095/biolreprod66.3.707.
25. Ochsner SA, Russell DL, Day AJ, et al. Decreased expression of tumor necrosis factor-alpha-stimulated gene 6 in cumulus cells of the cyclooxygenase-2 and EP2 null mice. *Endocrinology*. 2003 Mar;144(3):1008-19. doi: 10.1210/en.2002-220435.
26. Давыдов АИ, Стрижаков АН. Нейрогуморальная регуляция менструального цикла. Гинекология. Курс лекций. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2009. [Davydov AI, Strizhakov AN. *Neirohumoral'naya regulyatsiya menstrual'nogo tsikla. Ginekologiya. Kurs lektzii* [Neurohumoral regulation of the menstrual cycle. Gynecology. Course of lectures]. Moscow: GEOTAR-Media; 2009.]
27. Кибанов МВ, Махмудова ГМ, Гохберг ЯА. Поиск идеального маркера для оценки рецептивности эндометрия: от гистологии до молекулярно-генетических подходов. Альманах клинической медицины. 2019;47(1):12–25. [Kibanov MV, Makhmudova GM, Gokhberg YaA. Search for the ideal marker for evaluating endometrial receptivity: from histology to molecular genetic approaches. *Al'manakh klinicheskoi meditsiny*. 2019;47(1):12–25. (In Russ.).]
28. Song H, Lim H, Paria BC, et al. Cytosolic phospholipase A2alpha is crucial [correction of A2al-pha deficiency is crucial] for 'on-time' embryo implantation that directs subsequent development. *Development*. 2002 Jun;129(12):2879-89.
29. Vilella F, Ramirez L, Berlanga O, et al. PGE2 and PGF2α concentrations in human endometrial fluid as biomarkers for embryonic implantation. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013 Oct;98(10):4123-32. doi: 10.1210/jc.2013-2205. Epub 2013 Aug 26.
30. Перфилова ВН, Михайлова ЛИ, Тюренков ИН. Роль эндотелиальных биологически активных веществ в прогнозировании развития и оценке степени тяжести преэклампсии. Акушерство и гинекология. 2013;(11):24-9. [Perfilova VN, Mikhailova LI, Tyurenkov IN. The role of endothelial biologically active substances in predicting the development and severity of preeclampsia. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2013;(11):24-9. (In Russ.).]
31. Gaytan F, Morales C, Bellido C, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAID) and ovulation: lesson from morphology. *Histol Histopathol*. 2006 May;21(5):541-56. doi: 10.14670/HH-21.541.
32. Gaytan F, Tarradas E, Bellido C, et al. Prostaglandin E1 inhibits abnormal follicle rupture and restores ovulation in indomethacin-treated rats. *Biol Reprod*. 2002 Oct;67(4):1140-7. doi: 10.1095/biolreprod67.4.1140.
33. Killick S, Elstein M. Pharmacologic production of luteinized unruptured follicles by prostaglandin synthetase inhibitors. *Fertil Steril*. 1987 May;47(5):773-7. doi: 10.1016/s0015-0282(16)59163-8
34. Micu MC, Micu R, Ostensen M. Luteinized unruptured follicle syndrome increased by inactive disease and selective cyclooxygenase 2 inhibitors in women with inflammatory arthropathies. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011 Sep;63(9):1334-8. doi: 10.1002/acr.20510.
35. Akil M, Amos RS, Stewart P. Infertility may sometimes be associated with NSAID consumption. *Br J Rheumatol*. 1996 Jan;35(1):76-8. doi: 10.1093/rheumatology/35.1.76.
36. Jesam C, Salvatierra AM, Schwartz JL, et al. Suppression of follicular rupture with meloxicam, a cyclooxygenase-2 inhibitor: potential for emergency contraception. *Hum Reprod*. 2010 Feb;25(2):368-73. doi: 10.1093/humrep/dep392. Epub 2009 Nov 19.
37. Jesam C, Salvatierra AM, Schwartz JL, et al. Effect of oral administration of a continuous 18 day regimen of meloxicam on ovulation: experience of a randomized controlled trial. *Contraception*. 2014 Aug;90(2):168-73. doi: 10.1016/j.contraception.2014.04.011. Epub 2014 May 5.
38. Sherif BQ, Al-Zohyri AM, Shihab SS. Effect of some nonsteroidal anti-inflammatory drugs on ovulation in women with mild musculoskeletal pain (a clinical study). *IOSR Journal of Pharmacy and Biological Sciences*. 2014;9(4):43-49. doi: 10.9790/3008-09444349
39. Tomioka RB, Ferreira GRV, Aikawa NE, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drug induces luteinized unruptured follicle syndrome in young female juvenile idiopathic arthritis patients. *Clin Rheumatol*. 2018 Oct;37(10):2869-2873. doi: 10.1007/s10067-018-4208-x. Epub 2018 Jul 12.
40. Kailasam C, Hunt LP, Ryder I, et al. Safety and effectiveness of diclofenac sodium in assisted reproduction treatment: a randomized prospective double-blind study. *Reprod Biomed Online*. 2008 May;16(5):724-9. doi: 10.1016/s1472-6483(10)60488-9.
41. Li DK, Liu L, Odouli R. Exposure to non-steroidal anti-inflammatory drugs during pregnancy and risk of miscarriage: population based cohort study. *BMJ*. 2003 Aug 16;327(7411):368. doi: 10.1136/bmj.327.7411.368
42. Nielsen GL, Sorensen HT, Larsen H, et al. Risk of adverse birth outcome and miscarriage in pregnant users of non-steroidal anti-inflammatory drugs: population based observational study and case-control study. *BMJ*. 2001 Feb 3;322(7281):266-70. doi: 10.1136/bmj.322.7281.266
43. Nakhai-Pour HR, Broy P, Sheehy O, et al. Use of nonaspirin nonsteroidal anti-inflammatory drugs during pregnancy and the risk of spontaneous abortion. *CMAJ*. 2011 Oct 18;183(15):1713-20. doi: 10.1503/cmaj.110454
44. Кошелева НМ, Насонов ЕЛ. Лекарственная терапия больных ревматическими заболеваниями при беременности и лактации. Научно-практическая ревматология. 2011;49(4):47-63. [Kosheleva NM, Nasonov EL. Drug therapy in patients with rheumatic diseases during pregnancy and lactation. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2011;49(4):47-63. (In Russ.).] doi: 10.14412/1995-4484-2011-62

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

5.07.2020/22.08.2020/30.08.2020

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Исследование проводилось в рамках выполнения научной темы № 398 «Патогенетические особенности и персонализированная терапия анкилозирующего спондилита и псориатического артрита», утвержденной Ученым советом ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой».

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 № 398 «Pathogenetic features and personalized therapy of ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis» approved by the Academic Council of the V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology.

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.

Кричевская О.А. <https://orcid.org/0000-0002-1109-9865>

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

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

Ранний остеоартрит: разработка критериев диагностики

Алексеева Л.И., Тельшев К.А.

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

Ранний остеоартрит (ОА) — малоизученная проблема, важное значение которой обусловлено как распространенностью ОА в популяции, так и высокими медико-экономическими затратами на лечение и реабилитацию пациентов с этим заболеванием. Накапливающиеся данные указывают на то, что более раннее активное ведение пациентов с ОА может обуславливать лучший долгосрочный прогноз, однако до настоящего времени сама формулировка понятия «ранний остеоартрит», как и целостные клинико-диагностические критерии заболевания полноценно не сформулированы. В статье рассмотрена проблема разработки подходов к диагностике раннего ОА с использованием клинических, лабораторных и современных инструментальных методов обследования.

Ключевые слова: остеоартрит; ранний остеоартрит; критерии диагностики.

Контакты: Кирилл Алексеевич Тельшев; dr.telyshev@gmail.com

Для ссылки: Алексеева Л.И., Тельшев К.А. Ранний остеоартрит: разработка критериев диагностики. Современная ревматология. 2020;14(3):140–145. DOI: 10.14412/1996-7012-2020-3-140-145

Early osteoarthritis: development of diagnostic criteria

Alekseeva L.I., Telyshev K.A.

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

Early osteoarthritis (OA) is a poorly studied problem, the importance of which is due to both the prevalence of OA in the population and the high medical and economic costs of treatment and rehabilitation in patients with this disease. The accumulating data indicate that the earlier active management of patients with OA may lead to a better long-term prognosis; to date, however, the very formulation of the concept of «early osteoarthritis», as well as the holistic clinical diagnostic criteria of the disease, have not been fully formulated. The paper considers the problem associated with the elaboration of approaches to diagnosing early OA with clinical, laboratory, and modern instrumental examinations.

Keywords: osteoarthritis; early osteoarthritis; diagnostic criteria.

Contact: Kirill Alekseevich Telyshev; dr.telyshev@gmail.com

For reference: Alekseeva L.I., Telyshev K.A. Early osteoarthritis: development of diagnostic criteria. *Sovremennaya Revmatologiya*=Modern Rheumatology Journal. 2020;14(3):140–145. DOI: 10.14412/1996-7012-2020-3-140-145

Остеоартрит (ОА) — заболевание суставов, характеризующееся клеточным стрессом и деградацией экстрацеллюлярного матрикса, возникающими при макро- или микроповреждениях, активирующих патологические адаптивно-восстановительные реакции, включая провоспалительные пути иммунной системы [1]. Современное представление об ОА основано на концепции накопления анатомо-физиологических изменений на разных уровнях: начинаясь на молекулярном уровне, вследствие все нарастающего клеточного стресса процесс захватывает все находящиеся во взаимодействии с конкретным суставом структуры, постепенно вызывая деградацию хряща, ремоделирование субхондральной кости, патологическую репарацию — остеофитоз, воспалительные явления и, как следствие, функциональный дефицит сустава с поражением связочного аппарата, субхондральной кости и гипотрофией прилежащих мышц [2].

По данным когорты Johnston County и Framingham, ОА был диагностирован у 27,8 и 19,2% лиц соответственно [3]. На ОА приходится 36 млн амбулаторных приемов и 750 тыс. госпитализаций в год. В развитых странах экономические затраты на ОА составляют 1,5–2% ВВП в год [4]. Хотя ОА сам по себе не представляет угрозы для жизни больных, он приводит к выраженному ухудшению качества жизни, развитию временной и стойкой нетрудоспособности, прогрессированию сопутствующих заболеваний, что повышает

риск общей смертности. В 2016 г. Международное общество по изучению остеоартрита (Osteoarthritis Research Society International, OARSI) совместно с Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration, FDA) признали ОА серьезным заболеванием [5]. В России распространенность ОА тоже высока и достигает 13%. По данным Минздрава России, за 5 лет (2011–2016 гг.) отмечено увеличение заболеваемости ОА с 32,3 до 35,7 на 1000 населения.

В последние годы существенно изменились представления об ОА — теперь ОА рассматривается не как дегенеративное, а как воспалительное заболевание, включающее несколько различных фенотипов, проводятся исследования по их выделению и классификации с целью разработки наиболее эффективной терапии болезни.

Вместе с тем в реальной клинической практике врач чаще всего имеет дело с уже развернутым заболеванием, поэтому терапевтические вмешательства, хотя нередко и эффективные, в лучшем случае только замедляют прогрессирование ОА. Существующие классификационные критерии достаточно четко выявляют ОА, но не на ранней стадии. Понимание необходимости создания критериев ранней диагностики ОА пришло после трансформации взглядов на его патогенез, внедрения новых методов визуализации изменений, происходящих во всех тканях сустава, трактовки заболева-

ния как серьезной болезни, сопряженной с высокой частотой нетрудоспособности и колоссальными экономическими затратами общества, развития таргетной терапии.

Однако создание критериев раннего ОА — чрезвычайно трудоемкий процесс, что обусловлено высокой гетерогенностью заболевания, слабой корреляцией его клинических проявлений с объективными методами диагностики, отсутствием четко определенных биохимических маркеров возникновения и прогрессирования. Все это привело к тому, что единые диагностические критерии раннего ОА до сих пор не разработаны.

Диагностические критерии ОА чаще всего основываются на клинических признаках и методах визуализации (рентгенография, магнитно-резонансная томография — МРТ, — артроскопия).

Общепринятые классификационные критерии R. Altman и соавт. [6], как и рентгенологическая классификация Kellgren—Lawrence, не позволяют диагностировать ОА на ранних стадиях. Так, при раннем ОА некоторые критерии могут отсутствовать из-за небольшой выраженности или длительности заболевания, а сужение суставной щели, остеофиты, субхондральный остеосклероз, являющиеся основными параметрами рентгенологической классификации Kellgren—Lawrence, недостаточно чувствительны на ранней стадии заболевания. Сужение суставной щели рассматривалось в качестве метода оценки прогрессирования патологического процесса [7]. Было показано прогностическое значение этого параметра с точки зрения потребности в дальнейшем эндопротезировании суставов: утрата суставной щели $\geq 0,5$ мм являлась предиктором большей частоты хирургических вмешательств в последующие 5 лет, однако фактор ранней стадии заболевания в этом исследовании не учитывался, поэтому применимость этого признака у больных с ранним ОА требует дополнительной проверки [8].

Начало практическому определению раннего ОА коленного сустава было положено в 2012 г. F.P. Luyten и соавт. [9]. Предложенные ими критерии сложны и более подходят для научных исследований, чем для реальной клинической практики. Они включают в себя характеристику эпизодов боли, а также инструментальные методы исследования.

Критерии F.P. Luyten:

1. Как минимум 2 эпизода боли в коленном суставе продолжительностью >10 дней за прошедший год.

2. Рентгенологическая стадия 0, I или II (только остеофиты, без сужения суставной щели) по Kellgren—Lawrence. Рентгенограммы выполнены в стандартном положении — стоя, коленные суставы согнуты под углом 20° , стопы ротированы наружу на 5° . Согласно дополнениям к системе Kellgren—Lawrence, II рентгенологическая стадия может быть установлена в данном случае при наличии остеофитов, но без сужения суставной щели [10].

3. Как минимум 1 из 2 структурных критериев:

а) повреждение суставного хряща, определенные артроскопически, по критериям ICRS (International Cartilage Repair Society — Международное общество восстановления хряща): ICRS I—IV как минимум на двух участках или II—IV на одном участке с отеком и размягчением окружающего участок хряща;

б) признаки дегенеративных изменений суставного хряща, менисков и/или субхондральные очаги отека костного мозга, определенные с помощью МРТ, по WORMS

(Whole Organ Magnetic Resonance imaging Score — счет целого органа МРТ-изображения) или BLOKS (Boston Leeds Osteoarthritis Knee Score — Бостонский Лидский счет ОА): i) как минимум два участка; ii) суставной хрящ 3—6-го типов по WORMS; iii) суставной хрящ 2-го и 3-го типов по BLOKS; iv) мениск 3-го и 4-го типов по BLOKS; v) очаги отека костного мозга 2-го и 3-го типов по WORMS.

Изменения морфологии хряща оцениваются при МР-исследовании по шкалам BLOKS и WORMS [11, 12], при артроскопическом вмешательстве — по шкале ICRS [13].

Шкала WORMS:

0 — нормальная толщина хряща и МР-сигнал;

1 — нормальная толщина хряща, но усиление сигнала в режиме жироподавления;

2 — участок повреждения, не распространяющийся на всю толщину хряща, размером <1 см в самом широком месте;

2,5 — участок повреждения, распространяющийся на всю толщину хряща, размером <1 см в самом широком месте;

3 — несколько участков повреждения 2-го типа в комбинации с участками нормальной толщины или дефект 2-го типа шириной >1 см, занимающий $<75\%$ площади исследуемого МР-участка;

4 — диффузное повреждение ($>75\%$ площади исследуемого МР-участка) с частичной утратой толщины хряща;

5 — несколько участков повреждения 2,5 типа или дефект 2,5 типа шириной >1 см, занимающий $<75\%$ площади исследуемого МР-участка;

6 — диффузное повреждение ($>75\%$ площади исследуемого МР-участка) с полной утратой толщины хряща.

Шкала ICRS:

0 — норма;

1 — близко к норме. Поверхностные дефекты, негрубое вдавление ткани хряща (А) и/или поверхностные дефекты и трещины (В);

2 — отклонение от нормы. Глубина дефекта $<50\%$ толщины хряща;

3 — значительный дефект. Глубина дефекта $>50\%$ толщины хряща (А), в том числе дефект может достигать кальцифицированных слоев (В) или субхондральной кости, но не проникать сквозь нее (С), для этой стадии также характерны выбухания хрящевой ткани (D);

4 — грубый дефект, глубже субхондральной кости.

Другим перспективным направлением МР-диагностики раннего ОА является использование различных классификаций, делающих акцент не только на повреждении хряща, но и на проявлениях остеоита (Bone Marrow Lesion, BML) в конкретном участке субхондральной кости. Около 10 лет назад было показано, что наличие остеоита коррелирует с прогрессированием деструкции хряща [14, 15]. Для диагностики поражений костного мозга разрабатываются и валидируются различные полуколичественные МР-шкалы.

Первоначально была разработана KOSS (Knee Osteoarthritis Scoring System) [16], затем — шкала BLOKS, включающая ряд параметров, которые оцениваются в баллах (табл. 1). Позже появилась МРТ-оценочная шкала остеоартрита коленного сустава (MOAKS, MRI Osteoarthritis Score), концептуально объединившая и переработавшая элементы BLOKS и WORMS (табл. 2). Сегодня в исследованиях наиболее широко используются обе шкалы — BLOKS и MOAKS.

Таблица 1. Шкала BLOKS (адаптировано из [11])

Table 1. BLOKS scale (adapted from [11])

Исследуемый параметр	Характеристика параметра (95% ДИ)
Размер МР-участков поражения	Размер МР-участков (0–3 балла) в 9 различных МР-областях
Площадь МР-участка поражения, %	Оценка площади участков (0–3 балла) в зависимости от процентного соотношения площадей МР-дефектов, прилегающих к субхондральной кости
Соотношение размеров МР-участка поражения и кисты, %	Оценка (0–3 балла) в зависимости от процентного соотношения размеров участка МР-поражения и кисты на данном МР-участке
Хрящ 1	Оценка (0–3 балла) деструкции хряща на всю глубину по размеру и в процентах от общей площади МР-участка
Хрящ 2	Степень деструкции хряща в конкретных точках
Синовит	Оценка (0–3 балла) в зависимости от объема синовии
Выпот	Оценка (0–3 балла) в зависимости от объема выпота
Экструзия мениска	Оценка (0–3 балла) в зависимости от степени экструзии мениска в 4 МР-областях
Сигнал мениска	Оценивается как наличие/отсутствие гиперинтенсивного сигнала мениска
Разрыв мениска	Оценивается как наличие/отсутствие деструктивных или дегенеративных изменений мениска в 6 МР-областях
Разрыв связок	Оценивается как наличие/отсутствие разрывов связок
Периартикулярные изменения	Оцениваются как наличие/отсутствие периартикулярных изменений

Примечание. ДИ – доверительный интервал.

Note. CI – confidence interval.

В настоящее время ведется активная работа по усовершенствованию цифровых полуколичественных систем оценки поражений костного мозга. Недавно предварительную валидацию прошла система OMERACT–KIMRISS (Outcome Measures in Rheumatology – Knee Inflammation MRI Scoring System) [17].

Первые критерии раннего ОА основывались в большей степени на инструментальных методах исследования, многие авторы отметили удачные решения в применяемых подходах, но подняли вопрос о доступности такой диагностики в первичном звене здравоохранения. Позднее М. Favero и соавт. [19] еще раз подчеркнули невозможность диагностики раннего ОА по классификационным критериям R. Altman и критериям EULAR (European League Against Rheumatism) 2010 г. [20]. Авторы привели диагностические схемы в соответствии с изменившимся представлением об ОА и определили место новых внедряемых методик для количественной оценки элементов суставного хряща, например таких МР-технологий, как T2-картирование, dGEMRIC, T1rho.

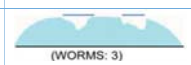
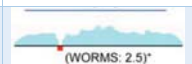
Следующим этапом работы над созданием определения и критериев раннего ОА стали рабочие совещания международной группы по изучению раннего остеоартрита коленного сус-

тава – IEKO (International Early Knee Osteoarthritis workshop), состоявшиеся в ноябре 2014 г. в Токио. На основании результатов рабочего совещания IEKO F.P. Luyten и соавт. [21] были разработаны и в 2018 г. представлены обновленные критерии раннего ОА. По общему мнению участников рабочей группы, симптомы ОА могут проявляться уже на самых ранних стадиях патологического процесса, поэтому

Таблица 2. системы счета BLOKS/MOAKS с методом WORMS

(адаптировано из [18])

Table 2. The ratio of the BLOKS/MOAKS counting system to the WORMS method (adapted from [18])

Оценка участка с полной утратой хряща (BLOKS/MOAKS)	Оценка участка с любым дефектом хряща (BLOKS/MOAKS)		
	1 : <10% площади МР-участка 2 :	10–75% площади МР-участка	3 : >75% МР-участка
0 : нет участков	 (WORMS: 2)**	 (WORMS: 3)	 (WORMS: 4)
1 : <10% полной утраты	 (WORMS: 2.5)	 (WORMS: 2.5)*	 (WORMS: 2.5)*
2 : 10–75% полной утраты		 (WORMS: 5)**	 (WORMS: 5)**
3 : >75% полной утраты			 (WORMS: 6)

Примечание. ** – эквивалент BLOKS/MOAKS в системе WORMS; + – может соответствовать WORMS 5 в зависимости от природы поражения; ++ – может соответствовать WORMS 2.5 в зависимости от природы поражения.

Note. ** the equivalent of BLOKS/MOAKS in the WORMS system; + may correspond to WORMS 5 according to the nature of the lesion; ++ may correspond to WORMS 2.5 according to the nature of the lesion.

Таблица 3. Биомаркеры прогрессирования ОА (адаптировано из [27])
Table 3. Biomarkers of OA progression (adapted from [27])

Биомаркеры раннего ОА		Биомаркеры повреждения
Минимальное повреждение хряща: сфинголипиды, сывороточный ИЛ6, CD14, CD163, MCP1, MIP1 β , IFN γ , COMP. Список можно дополнить данными протеомных исследований		Повреждение передней крестообразной связки или менисков: фрагменты протеогликана, коллагена, MMP. Персистенция биомаркеров позволит выявить больных с высоким риском развития ОА
Нерентгенологический ОА (потенциальные предикторы рентгенологического прогрессирования): сывороточный COMP, гиалуронан, MMP3, MMP17, остеокальцин, ИЛ15, PAI1, sVAP1		

Примечание. ИЛ – интерлейкин; IFN γ – интерферон γ ; COMP – олигомерный матриксный белок; MMP – матриксные металлопротеиназы; MCP1 – моноцитарный хемотаксический фактор 1; MIP1 β – макрофагальный белок воспаления 1 β ; PAI1 – ингибитор активатора плазминогена 1; sVAP1 – растворимый белок сосудистой адгезии 1.

Note. IL – interleukin; IFN γ – interferon- γ ; COMP – cartilage oligomeric matrix protein; MMP – matrix metalloproteinases; MCP1 – monocyte chemotactic factor 1; MIP1 β – macrophage inflammatory protein 1 β ; PAI1 – plasminogen activator inhibitor 1; sVAP1 – soluble vascular adhesion protein 1.

важно включать в критерии более подробное описание клинических признаков заболевания. При этом было предложено разделять ранний и рентгенологически верифицированный (Kellgren–Lawrence ≥ 2) ОА.

Эксперты пришли к заключению, что параметры боли (интенсивность, продолжительность и частота эпизодов) должны быть включены в классификационные критерии. Для оценки выраженности боли самым удобным инструментом является опросник KOOS [22]. Единой точки зрения в отношении продолжительности боли при раннем ОА выработано не было, при этом подчеркивалось, что постоянная боль свойственна, скорее, развернутому ОА. Для раннего ОА, по некоторым данным, более характерна периодически возникающая боль или боль, беспокоившая пациента большую часть дней любого месяца за прошедший год [23]. Говоря о классификации боли (воспалительная, механическая, центральная или периферическая сенситизация), эксперты пришли к выводу, что в связи с недостатком данных четко охарактеризовать боль при раннем ОА пока невозможно, но при проведении клинических исследований пациенты с особыми болевыми синдромами, например фибромиалгией, должны быть исключены. Также была отмечена сложность выполнения функциональных тестов в условиях первичного звена здравоохранения. В связи с этим рекомендовано использовать опросник KOOS, а также простые измерения скорости ходьбы, мышечной силы, времени вставания со стула.

Дополнения к классификационным критериям раннего ОА (адаптировано из [21])

А. Опросник KOOS: 2 из 4 подшкал опросника должны оцениваться как положительные ($\leq 85\%$):

- 1) боль (интенсивность, частота и продолжительность) – 9 вопросов;
- 2) симптомы, скованность – 7 вопросов;
- 3) функция, повседневная активность (короткая версия) – 7 вопросов;
- 4) влияние состояния коленного сустава на качество жизни – 4 вопроса.

В. Клиническое исследование – должен присутствовать как минимум 1 критерий:

- 1) болезненность сустава при пальпации;
- 2) крепитация.

С. Рентгенологическое исследование в двух позициях в положении стоя (заднепередний снимок при фиксированном сгибании коленного сустава и горизонтальный – для

пателлофemorального ОА):

0–I стадии по Kellgren–Lawrence.

Важной задачей при разработке критериев раннего ОА является определение роли рентгенологического исследования. Рентгенография остается ценным инструментом диагностики ОА и должна входить в его критерии, потому что позволяет исключить наличие развернутой стадии ОА, клинические проявления которой могут в значительной мере перекликаться с признаками раннего ОА, а также другие клинически сходные состояния (остеоартроз и стрессовые переломы), кроме того, как продемонстрировали D. Hunter и соавт. [24], обнаруженные специфические изменения формы костей при раннем ОА могут быть полезны в дальнейшем в качестве критериев прогрессирования заболевания.

Необходимо отметить высокую чувствительность, но в ряде случаев недостаточную специфичность МРТ при обнаружении структурных изменений суставов. При этом очевидно, что в качестве метода рутинной диагностики МРТ не всегда доступна в первичном звене здравоохранения, но широко применяется в научных исследованиях. Несмотря на возможные неточности в трактовке МРТ-изменений, J. Katsuragi и соавт. [25] указывают на прогностическую ценность данного метода. Так, обнаружение незамеченного при рентгенологическом исследовании остеофита ассоциируется с развитием симптоматического ОА коленного сустава в течение 48 мес. По данным I. Atukorala и соавт. [26], определяемый при МРТ синовит ассоциирован с болью в коленном суставе и может как минимум на год предвосхитить развитие рентгенологически верифицированного ОА.

В последнее время широко обсуждается роль биомаркеров в диагностике и прогрессировании раннего ОА (табл. 3) [27].

В отдельных работах было показано, что высокая концентрация С-терминального пропептида проколлагена II типа (PIICP) в суставной жидкости коррелирует с такими факторами риска ОА, как варусная деформация и ожирение. Другими примерами «ранних» маркеров могут быть сфинголипиды, ИЛ6 сыворотки крови, CD14, CD163, MCP1, MIP1 β , IFN γ и COMP. Также существуют данные о том, что некоторые маркеры могут быть предикторами рентгенологического прогрессирования ОА [28–32]. Однако следует учитывать, что концентрация фрагментов протеогликанов, коллагена и MMP также может повышаться при травмах коленного сустава. Длительно повышенные концентрации этих маркеров у пациентов после травмы могут обуславливать больший риск развития ОА.

Совместное использование инструментальных методов и определения биомаркеров представляется перспективным подходом при диагностике раннего ОА. Так, высокий уровень сывороточного COMP ассоциируется с рентгенологическим прогрессированием ОА [33], СТХП — с дальнейшим сужением суставной щели [34], а гиалуронана сыворотки — с развитием сужения суставной щели [35]. Одним из первых исследований связи МРТ-изменений с биохимическими маркерами была работа E.B. Dam и соавт. [36], включавшая 159 участников, разделенных на две группы. Одну группу составили пациенты с рентгенологически верифицированным ОА, вторую — здоровые добровольцы. Дважды (исходно и через 21 мес после начала исследования) проводилась оценка МР-картины (объем, толщина, площадь, дефекты поверхности и гомогенность хряща, изгиб медиальной тибеофemorальной области) и уровня биохимического маркера распада хряща — uCTXII. Прогностическая комбинация параметров включала уровень uCTXII и МР-признаки: объем (количественный показатель) и гомогенность (качественный показатель) хряща, причем наибольшую диагностическую точность имели дефекты поверхности хряща: AUC — 0,80 (95% ДИ 0,69–0,91). Важные данные получены в недавнем исследовании G.B. Joseph и соавт. [37], которые оценили дегенеративные изменения в суставе с помощью МР-картирования в T2-режиме, что позволило определить дефекты матрикса хряща, направление коллагеновых волокон (оценка по WORMS и с помощью T2-компьютеризированного картирования) и их связь с 12 биохимическими маркерами (4 уже известных маркера — sCOMP, sHA, sMMP3, uCTXII и 8 исследуемых маркеров — sPIIANP, sCTXI, sCS846, sC2C, sCPII, sNTXII/uNTXII, sColl21NO2/uColl21NO2, sC12C/uC12C) у 141 пациента с ОА 0–III стадий по Kellgren–Lawrence. Авторы выявили корреляции более высоких уровней sHA, sMMP3 и sCOMP с T2-изменениями латерального участка бедренной и большеберцовой костей и со средним уровнем T2-изменений

всех участков коленного сустава ($p < 0,05$). Более высокий уровень uCTXII коррелировал с T2-изменениями в надколеннике, а sHA и MMP3 — с поражением мениска. Изучение таких ассоциаций представляет интерес для разработки критериев раннего ОА, а также открывает перспективу для применения доступного биохимического метода оценки состояния суставного хряща при раннем ОА в клинической практике, при этом отпадает необходимость в использовании дорогостоящей МР-методики с высокой разрешающей способностью.

Параллельно с приведенными данными были разработаны критерии раннего ОА — ESKOA (Early Symptomatic Knee Osteoarthritis), предложенные A. Migliore и соавт. [38] и включающие клинические, рентгенологические параметры, факторы риска, антропометрические показатели и данные анамнеза больных. Применимость этих критериев проверяется в международном исследовании, в котором участвуют 8 стран, в том числе Россия (ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой»). В настоящее время проводится активный набор участников в это исследование, его результаты будут рассмотрены после обработки полученных данных. Также проблема раннего ОА разрабатывается в ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» в рамках фундаментальной научной темы «Разработка методов комплексной терапии заболеваний костно-мышечной системы» (НИОКР № АААА-А19-119021190150-6).

Таким образом, ранний ОА является актуальной проблемой. Проводится активная работа по созданию диагностических критериев ОА, основанная на комплексном подходе, предполагающем использование клинических, лабораторных и современных инструментальных методов исследования. Результаты этой работы позволят сформулировать принципы персонализированного лечения и профилактики этого самого распространенного заболевания суставов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Du Souich P. Absorption, distribution and mechanism of action of SYSADOAS. *Pharmacol Ther.* 2014 Jun;142(3):362-74. doi: 10.1016/j.pharmthera.2014.01.002. Epub 2014 Jan 21.
2. Man GS, Mologhianu G. Osteoarthritis pathogenesis — a complex process that involves the entire joint. *J Med Life.* 2014 Mar 15;7(1):37-41. Epub 2014 Mar 25.
3. Lawrence RC, Felson DT, Helmick CG, et al. Estimates of the prevalence of arthritis and other rheumatic conditions in the United States. Part II. *Arthritis Rheum.* 2008 Jan; 58(1):26-35. doi: 10.1002/art.23176.
4. Hilgsmann M, Cooper C, Arden N, et al. Health economics in the field of osteoarthritis: an expert's consensus paper from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO). *Semin Arthritis Rheum.* 2013 Dec; 43(3):303-13. doi: 10.1016/j.semarthrit.2013.07.003. Epub 2013 Aug 29.
5. March L, Cross M, Lo C, et al; Osteoarthritis Research Society International. Osteoarthritis: A Serious Disease. *Osteoarthritis Research Society International;* 2016. P. 1–103.
6. Altman R, Asch E, Bloch D, et al. Development of criteria for the classification and reporting of osteoarthritis. Classification of osteoarthritis of the knee. Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee of the American Rheumatism Association. *Arthritis Rheum.* 1986 Aug;29(8):1039-49. doi: 10.1002/art.1780290816.
7. Hunter DJ, Nevitt M, Losina E, Kraus V. Biomarkers for osteoarthritis: current position and steps towards further validation. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2014 Feb;28(1):61-71. doi: 10.1016/j.berh.2014.01.007.
8. Bruyere O, Richy F, Reginster JY. Three-year joint space narrowing predicts long term incidence of knee surgery in patients with osteoarthritis: an eight-year prospective follow up study. *Ann Rheum Dis.* 2005 Dec;64(12): 1727-30. doi: 10.1136/ard.2005.037309. Epub 2005 Apr 20.
9. Luyten FP, Denti M, Filardo G, et al. Definition and classification of early osteoarthritis of the knee. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2012 Mar;20(3):401-6. doi: 10.1007/s00167-011-1743-2. Epub 2011 Nov 8.
10. Felson DT, Niu J, Guermazi A et al. Defining radiographic incidence and progression of knee osteoarthritis: suggested modifications of the Kellgren and Lawrence scale. *Ann Rheum Dis.* 2011 Nov;70(11):1884-6. doi: 10.1136/ard.2011.155119. Epub 2011 Sep 8.
11. Hunter DJ, Lo GH, Gale D, et al. The reliability of a new scoring system for knee osteoarthritis MRI and the validity of bone marrow lesion assessment: BLOKS (Boston Leeds Osteoarthritis Knee Score). *Ann Rheum Dis.* 2008 Feb;67(2):206-11. doi: 10.1136/ard.2006.066183. Epub 2007 May 1.
12. Peterfy CG, Guermazi A, Zaim S, et al. Whole-Organ Magnetic Resonance Imaging Score (WORMS) of the knee in osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage.* 2004 Mar;12(3): 177-90. doi: 10.1016/j.joca.2003.11.003.
13. Hoemann C, Kandel R, Roberts S, et al. International Cartilage Repair Society (ICRS) Recommended Guidelines for Histological Endpoints for Cartilage Repair Studies in Animal Models and Clinical Trials. *Cartilage.* 2011 Apr;2(2):153-72. doi: 10.1177/ 1947603510397535.
14. Wildi LM, Raynaud JP, Martel-Pelletier J, et al. Relationship between bone marrow lesions, cartilage loss and pain in knee osteoarthritis: results from a randomised controlled clinical trial using MRI. *Ann Rheum Dis.* 2010 Dec;69(12):2118-24. doi: 10.1136/

- ard.2009.127993. Epub 2010 Jul 7.
15. Alliston T, Hernandez CJ, Findlay DM, et al. Bone marrow lesions in osteoarthritis: What lies beneath. *J Orthop Res*. 2018 Jul;36(7):1818-25. doi: 10.1002/jor.23844. Epub 2018 May 22.
 16. Kornaat PR, Ceulemans RY, Kroon HM, et al. MRI assessment of knee osteoarthritis: Knee Osteoarthritis Scoring System (KOSS)-inter-observer and intra-observer reproducibility of a compartment-based scoring system. *Skeletal Radiol*. 2005 Feb;34(2):95-102. doi: 10.1007/s00256-004-0828-0. Epub 2004 Oct 8.
 17. Jaremko JL, Jeffery D, Buller M, et al. Preliminary validation of the Knee Inflammation MRI Scoring System (KIMRISS) for grading bone marrow lesions in osteoarthritis of the knee: data from the Osteoarthritis Initiative. *RMD Open*. 2017 Jan 18;3(1):e000355. doi: 10.1136/rmdopen-2016-000355. eCollection 2017.
 18. Lynch JA, Roemer FW, Nevitt MC, et al. Comparison of BLOKS and WOMBS scoring systems part I. Cross sectional comparison of methods to assess cartilage morphology, meniscal damage and bone marrow lesions on knee MRI: data from the osteoarthritis initiative. *Osteoarthritis Cartilage*. 2010 Nov;18(11):1393-401. doi: 10.1016/j.joca.2010.08.017. Epub 2010 Sep 16.
 19. Favero M, Ramona R, Goldring MB, et al. Early knee osteoarthritis. *RMD Open*. 2015 Aug 15;1(Suppl 1):e000062. doi: 10.1136/rmdopen-2015-000062. eCollection 2015.
 20. Zhang W, Doherty M, Peat G, et al. EULAR evidence-based recommendations for the diagnosis of knee osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2010 Mar;69(3):483-9. doi: 10.1136/ard.2009.113100. Epub 2009 Sep 17.
 21. Luyten FP, Bierma-Zeinstra S, Dell'Accio F, et al. Toward classification criteria for early osteoarthritis of the knee. *Semin Arthritis Rheum*. 2018 Feb;47(4):457-463. doi: 10.1016/j.semarthrit.2017.08.006. Epub 2017 Aug 9.
 22. Roos EM, Lohmander LS. The Knee injury and Osteoarthritis Outcome Score (KOOS): from joint injury to osteoarthritis. *Health Qual Life Outcomes*. 2003 Nov 3;1:64. doi: 10.1186/1477-7525-1-64.
 23. Davis MA, Ettinger WH, Neuhaus JM, et al. Obesity and osteoarthritis of the knee: evidence from the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES I). In: Seminars in arthritis and rheumatism. Elsevier; 1990.
 24. Hunter D, Nevitt M, Lynch J, et al. Longitudinal validation of periarticular bone area and 3D shape as biomarkers for knee OA progression? Data from the FNHI OA Biomarkers Consortium. *Ann Rheum Dis*. 2016 Sep;75(9):1607-14. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207602. Epub 2015 Oct 19.
 25. Katsuragi J, Sasho T, Yamaguchi S, et al. Hidden osteophyte formation on plain X-ray is the predictive factor for development of knee osteoarthritis after 48 months – data from the Osteoarthritis Initiative. *Osteoarthritis Cartilage*. 2015 Mar;23(3):383-90. doi: 10.1016/j.joca.2014.11.026. Epub 2014 Dec 24.
 26. Atukorala I, Kwok CK, Guermazi A, et al. Synovitis in knee osteoarthritis: a precursor of disease? *Ann Rheum Dis*. 2016 Feb;75(2):390-5. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-205894. Epub 2014 Dec 8.
 27. Nguyen LT, Sharma AR, Chakraborty C, et al. Review of Prospects of Biological Fluid Biomarkers in Osteoarthritis. *Int J Mol Sci*. 2017 Mar 12;18(3):601. doi: 10.3390/ijms18030601.
 28. Ling SM, Patel DD, Garnero P, et al. Serum protein signatures detect early radiographic osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2009 Jan;17(1):43-8. doi: 10.1016/j.joca.2008.05.004. Epub 2008 Jun 20.
 29. Golightly YM, Marshall SW, Kraus VB, et al. Serum Cartilage Oligomeric Matrix Protein, Hyaluronan, High-Sensitivity C-Reactive Protein, and Keratan Sulfate as Predictors of Incident Radiographic Knee Osteoarthritis: Differences by Chronic Knee Symptoms. *Osteoarthritis Cartilage*. 2010;18(Suppl 2):S62-S63.
 30. Chaganti RK, Kellman A, Lui L, et al; Study Of Osteoporotic Fractures Research Group Sof. Change in serum measurements of cartilage oligomeric matrix protein and association with the development and worsening of radiographic hip osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2008 May;16(5):566-71. doi: 10.1016/j.joca.2007.09.008. Epub 2007 Oct 22.
 31. Kellman A, Lui L, Yao W, et al. Association of higher levels of serum cartilage oligomeric matrix protein and N-telopeptide crosslinks with the development of radiographic hip osteoarthritis in elderly women. *Arthritis Rheum*. 2006 Jan;54(1):236-43. doi: 10.1002/art.21527.
 32. Sowers M, Lachance L, Jamadar D, et al. The associations of bone mineral density and bone turnover markers with osteoarthritis of the hand and knee in pre- and perimenopausal women. *Arthritis Rheum*. 1999 Mar;42(3):483-9. doi: 10.1002/1529-0131(199904)42:3<483::AID-ANR13>3.0.CO;2-O.
 33. Vilim V, Olejarova M, Machacek S, et al. Serum levels of cartilage oligomeric matrix protein (COMP) correlate with radiographic progression of knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2002 Sep;10(9):707-13. doi: 10.1053/joca.2002.0819.
 34. Garnero P, Mazieres B, Gueguen A, et al. Cross-sectional association of 10 molecular markers of bone, cartilage, and synovium with disease activity and radiological joint damage in patients with hip osteoarthritis: the ECHODIAH cohort. *J Rheumatol*. 2005 Apr;32(4):697-703.
 35. Golightly YM, Marshall SW, Kraus VB, et al. Biomarkers of incident radiographic knee osteoarthritis: do they vary by chronic knee symptoms? *Arthritis Rheum*. 2011 Aug;63(8):2276-83. doi: 10.1002/art.30412.
 36. Dam EB, Loog M, Christiansen C, et al. Identification of progressors in osteoarthritis by combining biochemical and MRI-based markers. *Arthritis Res Ther*. 2009;11(4):R115. doi: 10.1186/ar2774. Epub 2009 Jul 24.
 37. Joseph GB, Nevitt MC, McCulloch CE, et al. Associations between molecular biomarkers and MR-based cartilage composition and knee joint morphology: data from the Osteoarthritis Initiative. *Osteoarthritis Cartilage*. 2018 Aug;26(8):1070-77. doi: 10.1016/j.joca.2018.04.019. Epub 2018 May 23.
 38. Migliore A, Scire CA, Carmona L, et al. The challenge of the definition of early symptomatic knee osteoarthritis: a proposal of criteria and red flags from an international initiative promoted by the Italian Society for Rheumatology. *Rheumatol Int*. 2017 Aug;37(8):1227-36. doi: 10.1007/s00296-017-3700-y. Epub 2017 Apr 27

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

6.07.2020/19.08.2020/3.09.2020

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.

Алексеева Л.И. <https://orcid.org/0000-0001-7017-0898>

Тельшев К.А. <https://orcid.org/0000-0001-8424-4544>

Что мы знаем о возможности предсказания потенциальной эффективности и безопасности метотрексата путем определения концентрации его метаболитов при ревматоидном артрите?

Гриднева Г.И., Аронова Е.С., Сыгырта В.С., Кудрявцева А.В., Нурбаева К.С.

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

Ревматоидный артрит (РА) характеризуется прогрессирующим течением с формированием деформаций суставов и развитием тяжелых функциональных нарушений. Наиболее благоприятные условия для изменения течения болезни складываются в первые месяцы после ее начала. Метотрексат (МТ) занимает ведущее место в терапии РА. Назрела необходимость в разработке инструментов, которые позволят предсказывать эффективность и переносимость МТ на самых ранних этапах лечения РА. Концентрация активных метаболитов МТ рассматривается как потенциальный биомаркер, с помощью которого возможно предсказать, каким будет ответ на терапию этим препаратом.

В статье приводится анализ наиболее актуальных работ, посвященных изучению концентрации активных метаболитов МТ — полиглутаматов (МТПГ) у больных РА. Показано, что представленные исследования не охватывают все возможности терапевтического лекарственного мониторинга, в частности определение содержания МТПГ в мононуклеарах в динамике. Необходимы дальнейшие исследования с целью разработки объективного подхода к назначению МТ у больных РА.

Ключевые слова: ревматоидный артрит; метотрексат; полиглутамат; мониторинг.

Контакты: Галина Игоревна Гриднева; gigridneva@mail.ru

Для ссылки: Гриднева ГИ, Аронова ЕС, Сыгырта ВС и др.

Что мы знаем о возможности предсказания потенциальной эффективности и безопасности метотрексата путем определения концентрации его метаболитов при ревматоидном артрите? Современная ревматология. 2020;14(3):146–149.

DOI: 10.14412/1996-7012-2020-3-146-149

What do we know about the possibility of predicting the potential efficacy and safety of methotrexate, by measuring the concentration of its metabolites in rheumatoid arthritis?

Gridneva G.I., Aronova E.S., Sygyrta V.S., Kudryavtseva A.V., Nurbaeva K.S.

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

Rheumatoid arthritis (RA) is characterized by a progressive course with the formation of joint deformities and the development of severe functional disorders. The most favorable conditions for changing the course of the disease emerge in the first months after its onset. Methotrexate (MTX) occupies a leading position in the treatment of RA. There is a need to develop tools that will be able to predict the efficacy and tolerability of MTX at the earliest stages of RA treatment. The concentration of active metabolites of MTX is considered as a potential biomarker that enables one to predict what response to therapy with this drug will be.

The paper analyzes the most relevant works devoted to the study of the concentration of active MTX metabolites polyglutamates (MTX PGs) in patients with RA. It is shown that the presented studies do not cover all the possibilities of therapeutic drug monitoring, in particular the determination of the levels of MTX PGs in mononuclear cells over time. Further investigation is needed to develop an objective approach to prescribing MTX in RA patients.

Keywords: rheumatoid arthritis; methotrexate; polyglutamate; drug monitoring.

Contact: Galina Igorevna Gridneva; gigridneva@mail.ru

For reference: Gridneva GI, Aronova ES, Sygyrta VS, et al. What do we know about the possibility of predicting the potential efficacy and safety of methotrexate, by measuring the concentration of its metabolites in rheumatoid arthritis? *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2020;14(3):146–149. DOI: 10.14412/1996-7012-2020-3-146-149

Ревматоидный артрит (РА) характеризуется прогрессирующим течением, которое при отсутствии адекватного и своевременного лечения приводит к деструкции суставов с формированием стойких дефектов, обуславливающих тяжелую функциональную недостаточность и низкое каче-

ство жизни пациентов. По мере увеличения длительности заболевания характер воспалительного процесса становится более упорным и нередко резистентным к лекарственной терапии. Известно, что наиболее благоприятные условия для изменения течения болезни складываются в пер-

вые месяцы после ее начала. Именно в этот период эффективное лечение может существенно улучшить отдаленный прогноз при РА [1–5].

Метотрексат (МТ) занимает уникальное место в терапии РА и по праву считается «якорным» базисным противовоспалительным препаратом. Основной механизм действия МТ определяется его антифолатными свойствами, которые реализуются за счет ингибирования фермента дигидрофолатредуктазы (ДГФ), что приводит к истощению запасов внутриклеточных фолатов, снижению синтеза ДНК и, как следствие, к антипролиферативному эффекту, наблюдаемому главным образом при назначении высоких доз препарата. Предполагается, что противовоспалительная активность низких доз МТ реализуется за счет активности полиглутаминированных метаболитов, которые индуцируют образование мощного эндогенного противовоспалительного медиатора — аденозина [6]. Данные исследований свидетельствуют о том, что раннее назначение МТ является важнейшим фактором последующего достижения стойкой безлекарственной ремиссии при РА [6]. В то же время 30–40% больных РА прекращают прием МТ из-за его неэффективности, а еще 20–25% — из-за развития нежелательных реакций (НР) [7]. В связи с этим назрела необходимость в разработке инструментов, которые позволят предсказывать эффективность и переносимость МТ на самых ранних этапах лечения. Концентрация активных метаболитов МТ рассматривается как потенциальный биомаркер, который может предсказать, каким будет ответ на терапию этим препаратом.

Хорошо известно, что МТ — пролекарство, его превращение в активные метаболиты происходит внутри клеток, посредством присоединения остатков глутаминовой кислоты и образования МТ полиглутаматов (МТПГ) [8]. В такой форме МТ задерживается внутри клеток. Определение концентрации МТ в плазме крови имеет ограниченное значение, поскольку в течение 24 ч с момента введения он практически полностью (80–95%) исчезает из нее, поступая в ядросодержащие клетки и выходясь почками [7, 9, 10]. Поэтому именно уровень внутриклеточного МТ рассматривается в качестве прогностического параметра его эффективности и безопасности. На практике используется определение концентрации МТПГ в эритроцитах, поскольку имеются данные о том, что их уровень в эритроцитах сопоставим с таковым в лимфоцитах или других ядросодержащих клетках [11, 12].

МТ поступает в клетки с помощью RFC-1 (восстановленного переносчика фолатов) [11]. Внутри клетки МТ посредством фермента фолил-полиглутамат синтетазы (ФПГ) присоединяет остатки глутаминовой кислоты (ГЛУ) и переходит в стабильный активный МТПГ [7], при этом в зависимости от количества присоединенных остатков ГЛУ выделяют несколько форм МТПГ: МТПГ с 1–2 остатками ГЛУ (МТПГ1–2) — с короткими цепями, МТПГ с 3 остатками ГЛУ (МТПГ3) — с длинными цепями, МТПГ с 4 и более остатками ГЛУ (МТПГ4 и т. д.) с очень длинными цепями [13]. По данным литературы, чаще всего определяются МТПГ3 (37%), МТПГ2 (21%), МТПГ4 (11%), МТПГ5 (6%), вероятно, в связи с быстрой трансформацией метаболита с 1 остатком ГЛУ в полиглутаматные формы [14]. Под действием фермента гамма-глутамилгидролазы (ГГГ) происходит отщепление остатков ГЛУ, затем МТ переходит в неактивную форму и выво-

дится из клетки [11]. Внутриклеточная концентрация различных метаболитов МТ зависит от активности ГГГ и ФПГ [15]. Принято считать, что активность этих ферментов генетически детерминирована, что объясняет значительную вариабельность уровня МТПГ, а следовательно, и эффективности МТ [7]. Кроме генетических особенностей, на уровень МТПГ могут влиять и другие факторы. Так, пожилой возраст, сниженная скорость клубочковой фильтрации, длительное лечение МТ, одновременный прием глюкокортикоидов ассоциируются с более высокими концентрациями МТПГ [16], а курение, прием нестероидных противовоспалительных препаратов — напротив, с более низким суммарным количеством МТПГ [17]. Период полувыведения МТПГ варьируется от 1,9 до 45,2 нед, при использовании МТ в постоянной дозе устойчивая концентрация МТПГ достигается через 6–149 нед [11, 17], что имеет крайне важное значение для клинической практики, поскольку увеличение срока ожидания эффекта МТ сужает «окно возможности» при терапии РА.

Для лечения РА используются низкие дозы МТ (10–30 мг/нед) [18], в которых он оказывает, как было отмечено выше, противовоспалительный эффект, но точный механизм его действия до конца не изучен. Предполагают, что активные метаболиты МТ (МТПГ) подавляют не только ДГФ, но и другие «дистальные» фолат-зависимые ферменты, такие как 5-амино-имидазол-4-карбоксамидорибонуклеотид (AICAR) трансформилаза, тимидилатсинтетаза [19]. Ингибирование AICAR-трансформилазы приводит к накоплению рибонуклеотид-5-аминоимидазол-4-карбоксамида, который ингибирует аденозинмонофосфат-деаминазу, а это, в свою очередь, вызывает накопление внутриклеточного аденозинмонофосфата и приводит к повышению уровня внеклеточного аденозина. Аденозин оказывает мощный противовоспалительный эффект, действуя на аденозиновые рецепторы на «воспалительных» клетках, способствуя уменьшению секреции фактора некроза опухоли α и интерлейкина 6 [19]. Кроме того, противовоспалительный эффект реализуется посредством ингибирования полиаминов [19–21].

Данные о том, насколько оправданно определение концентрации МТПГ для прогнозирования эффективности и безопасности МТ при лечении РА, противоречивы. В ряде исследований подтверждена связь между уровнем МТПГ и ответом на лечение МТ. Так, M.C. de Rotte и соавт. [12] была выявлена связь между концентрацией МТПГ и активностью заболевания по DAS28. Было установлено, что исходно высокая концентрация МТПГ в эритроцитах коррелирует со снижением активности заболевания по DAS28 в течение 9 мес. Наиболее значимой эта связь была с уровнем МТПГ2 и МТПГ3. Концентрация общего МТПГ у пациентов с хорошим ответом на терапию МТ составляла ≥ 74 нмоль/л. Взаимосвязи концентрации МТПГ с развитием НР не обнаружено [12]. Схожие результаты были получены в исследовании P. Angelis-Stoforidis и соавт. [22]: общее количество МТПГ было выше у пациентов, ответивших на терапию МТ ($60,7 \pm 18,9$ нмоль/л), чем у тех, у кого она была неэффективной ($21,5 \pm 10,5$ нмоль/л). Важно отметить, что не обнаружено дозозависимого эффекта: больные, не ответившие на терапию МТ, получали в среднем более высокие дозы препарата по сравнению с теми, кто достиг цели терапии [22]. T. Dervieux и соавт. [23] также показали, что у больных с меньшим снижением индекса DAS28 наблюдается бо-

более низкий уровень МТПГ, несмотря на более высокие дозы МТ. Кроме того, они установили, что с помощью определения уровня длинных цепей МТПГ (МТПГ3–5) через 3 мес после начала лечения МТ можно прогнозировать, каким будет ответ на терапию через 6 мес. Больные, у которых концентрация длинных цепей МТПГ была <20 нмоль/л, через 3 мес после начала лечения отмечалось меньшее снижение DAS28 по сравнению с теми, у кого уровень этих метаболитов составлял >20 нмоль/л [23]. В более ранней работе эти же авторы показали, что уровень МТПГ3 коррелирует с активностью заболевания: при концентрации МТПГ3 <60 нмоль/л в 4,4 раза чаще наблюдался плохой ответ на МТ. Связи между развитием НР и уровнем МТПГ не выявлено [24]. Имеются данные о том, что более высокая концентрация короткоцепочечного МТПГ2 также ассоциирована со снижением активности заболевания по DAS28. Так, в одном из исследований была установлена статистически значимая взаимосвязь максимальной концентрации МТПГ2 со снижением активности заболевания по DAS28. Кроме того, была выявлена обратная корреляция между максимальной концентрацией МТПГ2 и уровнем эозинофилов и базофилов, которые предположительно могут участвовать в патогенезе РА [25]. Интересные результаты были получены С. Takahashi и соавт. [26], которые также подтвердили, что увеличение концентрации МТПГ в эритроцитах коррелирует со снижением индекса DAS28 у больных РА, а также обнаружили взаимосвязь НР (например, повышение уровня печеночных трансаминаз) с высокими концентрациями МТПГ. Авторы предположили, что для достижения максимальной эффективности и безопасности терапии МТ общая концентрация МТПГ в эритроцитах должна составлять 83–105 нмоль/л, концентрации >105 нмоль/л ассоциировалась с повышением уровня трансаминаз ≥ 50 Ед/л [26]. А. Sandhu и соавт. [27] установили, что более высокая концентрация МТПГ3 является предиктором развития НР у больных РА, но они не установили связи между концентрацией МТПГ и ответом на терапию.

Действительно, в ряде исследований связи между уровнем МТПГ и ответом на терапию не выявлено. Так, L.K. Stamp и соавт. [28] отметили значительный перекрест уровней МТПГ у пациентов, достигших (DAS28 $<3,2$) и не достигших (DAS28 $>3,2$) ремиссии РА. Поскольку в предыдущих работах было установлено, что ориентировочная концентрация МТПГ, при которой наблюдается снижение активности заболевания, составляет >60 нмоль/л, авторы сравнили количество пациентов, достигших ремиссии, в группах с уровнем МТПГ >60 нмоль/л и <60 нмоль/л. Оказалось, что уровень МТПГ <60 нмоль/л выявлялся у 43 и 31% больных с DAS28 $<3,2$ и DAS28 $>3,2$ соответственно, у 69% пациентов с умеренной и высокой активностью РА уровень МТПГ был >60 нмоль/л [28]. Каждая из перечисленных работ имеет методологические особенности, которые не позволяют в полной мере сравнивать их между собой: в некоторых исследованиях МТ применялся в таблетированной форме; нет точных указаний на соблюдение определенных физико-химических условий подготовки и хранения образцов крови; нет данных, касающихся сроков забора материала для анализа (известно, что в первые 36 ч после введения уровень моноглутамата МТ является высоким, что не позволяет объективно оценить распределение МТПГ в клетках). Большинство крупных исследований, в том числе проспективных с применением тандемной хромато-масс-спектрометрии, выполняются в Японии [26, 29] и США [30], а также коллаборациями рабочих групп этих стран [31], но, несмотря на это, они не охватывают весь спектр возможного обследования при терапевтическом лекарственном мониторинге, в частности определение содержания МТПГ в мононуклеарах.

Таким образом, вопрос о значении оценки уровня МТПГ в эритроцитах для прогнозирования эффективности и переносимости МТ при РА остается открытым. Необходимы дальнейшие исследования с целью разработки объективного подхода к назначению МТ у больных РА.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Олюнин ЮА. Ранний ревматоидный артрит. Современные аспекты диагностики и лечения. Современная ревматология. 2010;4(1):65-70.
- [Olyunin YuA. Early rheumatoid arthritis: current aspects of its diagnosis and treatment. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2010;4(1):65-70. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2010-590
- Contreras-Yanez I, Pascual-Ramos V. Window of opportunity to achieve major outcomes in early rheumatoid arthritis patients: how persistence with therapy matters. *Arthritis Res Ther*. 2015 Jul 11;17(1):177. doi: 10.1186/s13075-015-0697-z.
- Van Nies JA, Tsonaka R, Gaujoux-Viala C, et al. Evaluating relationships between symptom duration and persistence of rheumatoid arthritis: does a window of opportunity exist? Results on the Leiden early arthritis clinic and ESPOIR cohorts. *Ann Rheum Dis*. 2015 May;74(5):806-12. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206047.
- Raza K, Filer A. The therapeutic window of opportunity in rheumatoid arthritis: does it ever close? *Ann Rheum Dis*. 2015 May;74(5):793-4. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206993.
- Van der Linden MP, le Cessie S, Raza K, et al. Long-term impact of delay in assessment of patients with early arthritis. *Arthritis Rheum*. 2010 Dec;62(12):3537-46. doi: 10.1002/art.27692.
- Насонов ЕЛ. Метотрексат при ревматоидном артрите — 2015: новые факты и идеи. Научно-практическая ревматология. 2015;53(4):421-33.
- [Nasonov EL. Methotrexate in rheumatoid arthritis — 2015: new facts and ideas. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(4):421-33. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2015-421-433
- Goodman S. Measuring methotrexate polyglutamates. *Clin Exp Rheumatol*. 2010 Sep-Oct;28(5 Suppl 61):S24-6.
- Chabner BA, Allegra CJ, Curt GA, et al. Polyglutamation of methotrexate. Is methotrexate a prodrug? *J Clin Invest*. 1985 Sep;76(3):907-12.
- Tishler M, Caspi D, Graff E, et al. Synovial and serum levels of methotrexate during methotrexate therapy of rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol*. 1989 Oct;28(5):422-3.
- Bannwarth B, Pehourcq F, Schaevebeke T, Dehais J. Clinical pharmacokinetics of low-dose pulse methotrexate in rheumatoid arthritis. *Clin Pharmacokinet*. 1996 Mar;30(3):194-210.
- Dalrymple JM, Stamp LK, O'Donnell JL, et al. Pharmacokinetics of oral methotrexate in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2008 Nov;58(11):3299-308. doi: 10.1002/art.24034.
- De Rotte MC, den Boer E, de Jong PH, et al. Methotrexate polyglutamates in erythrocytes are associated with lower disease activity in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2015 Feb;74(2):408-14. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203725.
- Epub 2013 Dec 2.

13. Danila MI, Hughes LB, Brown EE, et al. Measurement of erythrocyte methotrexate polyglutamate levels: ready for clinical use in rheumatoid arthritis? *Curr Rheumatol Rep*. 2010 Oct;12(5):342-7. doi: 10.1007/s11926-010-0120-3.
14. Halilova KI, Brown EE, Morgan SL, et al. Markers of treatment response to methotrexate in rheumatoid arthritis: where do we stand? *Int J Rheumatol*. 2012;2012: 978396. doi: 10.1155/2012/978396. Epub 2012 Jul 9.
15. Kremer JM. Still trying to understand methotrexate. *J Rheumatol*. 2014 Nov;41(11): 2099-101. doi: 10.3899/jrheum.141081
16. Stamp LK, O'Donnell JL, Chapman PT, et al. Determinants of red blood cell methotrexate polyglutamate concentrations in rheumatoid arthritis patients receiving long-term methotrexate treatment. *Arthritis Rheum*. 2009 Aug;60(8):2248-56. doi: 10.1002/art.24653.
17. Dervieux T, Zablocki R, Kremer J. Red blood cell methotrexate polyglutamates emerge as a function of dosage intensity and route of administration during pulse methotrexate therapy in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2010 Dec;49(12): 2337-45. doi: 10.1093/rheumatology/keq216. Epub 2010 Aug 16.
18. Насонов ЕЛ, редактор. Российские клинические рекомендации. Ревматология. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2019. [Nasonov EL, editor. *Rossiiskie klinicheskie rekomendatsii. Revmatologiya* [Russian clinical guidelines. Rheumatology]. Moscow: GEOTAR-Media; 2019.]
19. Stamp L, Roberts R, Kennedy M, et al. The use of low dose methotrexate in rheumatoid arthritis – are we entering a new era of therapeutic drug monitoring and pharmacogenomics? *Biomed Pharmacother*. 2006 Dec;60(10):678-87. Epub 2006 Oct 20.
20. Pan S, Stamp LK, Duffull SB, et al. Assessment of the relationship between methotrexate polyglutamates in red blood cells and clinical response in patients commencing methotrexate for rheumatoid arthritis. *Clin Pharmacokinet*. 2014 Dec;53(12): 1161-70. doi: 10.1007/s40262-014-0179-5.
21. Cronstein BN. Going with the flow: methotrexate, adenosine, and blood flow. *Ann Rheum Dis*. 2006 Apr;65(4):421-2. doi: 10.1136/ard.2005.049601..
22. Angelis-Stoforidis P, Vajda FJ, Christophidis N. Methotrexate polyglutamate levels in circulating erythrocytes and polymorphs correlate with clinical efficacy in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 1999 May-Jun;17(3):313-20.
23. Dervieux T, Greenstein N, Kremer J. Pharmacogenomic and metabolic biomarkers in the folate pathway and their association with methotrexate effects during dosage escalation in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2006 Oct;54(10):3095-103. doi: 10.1002/art.22129.
24. Dervieux T, Furst D, Lein DO, et al. Pharmacogenetic and metabolite measurements are associated with clinical status in patients with rheumatoid arthritis treated with methotrexate: results of a multicentred cross sectional observational study. *Ann Rheum Dis*. 2005 Aug;64(8):1180-5. doi: 10.1136/ard.2004.033399. Epub 2005 Jan 27.
25. Hobl EL, Jilma B, Erlacher L, et al. A short-chain methotrexate polyglutamate as outcome parameter in rheumatoid arthritis patients receiving methotrexate. *Clin Exp Rheumatol*. Mar-Apr 2012;30(2):156-63. Epub 2012 Apr 13.
26. Takahashi C, Kaneko Y, Okano Y, et al. Association of erythrocyte methotrexate-polyglutamate levels with the efficacy and hepatotoxicity of methotrexate in patients with rheumatoid arthritis: a 76-week prospective study. *RMD Open*. 2017 Jan 3;3(1): e000363. doi: 10.1136/rmdopen-2016-000363
27. Sandhu A, Dhir V, Bhatnagar A, et al. High Methotrexate Triglutamate Level Is an Independent Predictor of Adverse Effects in Asian Indian Rheumatoid Arthritis Patients – A Preliminary Study. *Ther Drug Monit*. 2017 Apr;39(2):157-63. doi: 10.1097/FTD.0000000000000375.
28. Stamp LK, O'Donnell JL, Chapman PT, et al. Methotrexate polyglutamate concentrations are not associated with disease control in rheumatoid arthritis patients receiving long-term methotrexate therapy. *Arthritis Rheum*. 2010 Feb;62(2):359-68. doi: 10.1002/art.27201.
29. Murosaki T, Nagatani K, Sato T, et al. Prediction of the therapeutic response to methotrexate at 24 weeks by methotrexate-polyglutamates concentration in erythrocytes at 8 weeks in patients with rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol*. 2017 May;27(3):411-16. doi: 10.1080/14397595.2016.1208137
30. Dervieux T, Kremer JM, Weinblatt ME. Differing contribution of methotrexate polyglutamates to adalimumab blood levels as compared with etanercept. *Ann Rheum Dis*. 2019 Sep;78(9):1285-86. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-214860. Epub 2019 Mar 18.
31. Dervieux T, Kremer J, Brady K, et al. Enhanced Methotrexate Polyglutamation in Japanese as Compared to Caucasian Rheumatoid Arthritis Patients Starting Methotrexate [abstract]. *Arthritis Rheumatol*. 2019; 71(suppl 10):2401.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

27.05.2020/18.07.2020/3.08.2020

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.

Гриднева Г.И. <https://orcid.org/0000-0002-0928-3911>

Аронова Е.С. <https://orcid.org/0000-0002-1833-5357>

Сыгырта В.С. <https://orcid.org/0000-0001-6345-0808>

Кудрявцева А.В. <https://orcid.org/0000-0001-8159-432X>

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

Место фебуксостата в терапии подагры

Новикова А.М., Елисеев М.С.

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

Курация пациентов с подагрой предполагает обязательное назначение патогенетической терапии — уратснижающих препаратов, среди которых наиболее широко применяются ингибиторы ксантиноксидазы: аллопуринол и фебуксостат. Согласно различным национальным и международным рекомендациям, аллопуринол является препаратом первой линии лечения подагры. Однако существует большая когорта пациентов, у которых применение фебуксостата не только оправданно, но и предпочтительно. В первую очередь это пациенты с непереносимостью аллопуринола и высоким риском развития тяжелых кожных реакций. Высокий риск летальности и низкая вероятность достижения целевого уровня мочевой кислоты при назначении аллопуринола наблюдаются у больных со сниженной функцией почек. Учитывая, что фебуксостат обладает выраженным нефропротективным действием, назначение его таким больным будет более эффективным способом достижения нормоурикемии. В то же время наличие патологии сердечно-сосудистой системы, хотя и требует дополнительной осторожности при выборе терапии, не должно стать причиной отказа от применения фебуксостата, поскольку результаты многих работ не только не подтвердили увеличение риска сердечно-сосудистых осложнений на фоне терапии этим препаратом, но и показали, что он обладает кардиопротективными свойствами.

Ключевые слова: подагра; фебуксостат; гиперурикемия; сердечно-сосудистые заболевания; почечная недостаточность; кожные реакции.

Контакты: Александра Михайловна Новикова; aleksandra.novicova@yandex.ru

Для ссылки: Новикова АМ, Елисеев МС. Место фебуксостата в терапии подагры. Современная ревматология. 2020;14(3):150–155. DOI: 10.14412/1996-7012-2020-3-150-155

The place of febuxostat in the treatment of gout

Novikova A.M., Eliseev M.S.

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

The curation of patients with gout involves the mandatory prescription of pathogenetic therapy with urate-lowering drugs, among which xanthine oxidase inhibitors, such as allopurinol and febuxostat, are most widely used. According to various national and international guidelines, allopurinol is the first line drug for gout. However, there is a large cohort of patients, in whom the use of febuxostat is not only justified, but is also preferable. First of all, these are patients who are intolerant to allopurinol and at a high risk of severe skin reactions. There is a high risk of mortality and a low probability of achieving the target uric acid level when allopurinol is prescribed for patients with diminished renal function. Taking into account the fact that febuxostat has a pronounced nephroprotective effect, prescribing the drug in these patients will be a more effective way to achieve normouricemia. At the same time, the presence of cardiovascular diseases, although this requires additional caution when choosing therapy, should not be a reason for refusal to take febuxostat, since the results of many studies not only have failed to confirm a higher risk for cardiovascular events during therapy with this drug, but also have shown that it has cardioprotective properties.

Keywords: gout; febuxostat; hyperuricemia; cardiovascular diseases; renal failure; skin reactions.

Contact: Aleksandra Mikhailovna Novikova; aleksandra.novicova@yandex.ru

For reference: Novikova AM, Eliseev MS. The place of febuxostat in the treatment of gout. *Sovremennaya Revmatologiya*. 2020;14(3):150–155. DOI: 10.14412/1996-7012-2020-3-150-155

Подагра — хроническое аутовоспалительное заболевание, развивающееся в связи с воспалением в местах отложения кристаллов моноурата натрия (МУН) у лиц с гиперурикемией (ГУ), обусловленной внешнесредовыми и/или генетическими факторами [1, 2]. Согласно рекомендациям Ассоциации ревматологов России, основной целью терапии подагры является снижение уровня мочевой кислоты (МК) сыворотки до целевого значения, которое составляет <360 мкмоль/л для всех пациентов с подагрой и <300 мкмоль/л для пациентов с тяжелым течением болезни и наличием тофусов, что позволяет растворить кристаллы МУН и предотвратить развитие артрита в будущем [3]. Помимо коррекции образа жизни и соблюдения диеты, для снижения уровня

МК сыворотки наиболее часто применяются лекарственные препараты с урикозостатическим механизмом действия, которые блокируют фермент ксантиноксидазу, препятствуя выработке МК [4].

До 2009 г. единственным препаратом, который подавлял синтез ксантиноксидазы, был аллопуринол, не отличающийся селективностью. В 2009 г. Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration, FDA) одобрило применение нового лекарственного средства — фебуксостата [5, 6]. В 2016 г. он был зарегистрирован в Российской Федерации [7]. На сегодняшний день других уратснижающих препаратов для лечения подагры в России нет. На основа-

нии имеющейся доказательной базы аллопуринол рекомендуется использовать в качестве первой линии терапии подагры. Накопленные знания и опыт применения фебуксостата позволяют в ряде случаев рассматривать его как альтернативу аллопуринолу.

Хотя оба препарата относятся к одной фармакологической группе, фебуксостат имеет ряд весьма существенных отличий. Так, если активный метаболит аллопуринола — оксипуринол — конкурентно ингибирует только восстановленную форму ксантиноксидазы, то фебуксостат обладает более мощным действием и блокирует обе изоформы фермента [5, 8]. Аллопуринол и фебуксостат характеризуются высокой биодоступностью и большим периодом полувыведения, что позволяет применять их один раз в сутки [9], но, в отличие от аллопуринола, 80% которого выводится с мочой преимущественно в виде оксипуринола, фебуксостат экскретируется не только почками. Более 45% препарата и его метаболитов удаляются через кишечник, что существенно снижает риск развития нежелательных реакций (НР), в первую очередь кожных, и позволяет широко применять фебуксостат при почечной недостаточности.

Помимо особенностей метаболизма, в качестве причин неэффективности аллопуринола рассматривают мутацию гена *ABCG2* [10]. Для фебуксостата подобных взаимосвязей не выявлено [11]. В настоящее время отсутствуют данные, которые могли бы объяснить причины невосприимчивости к одному препарату и адекватный ответ на другой. Предполагают, что различия связаны как с молекулярной структурой препаратов, так и с механизмом ингибирования ксантиноксидазы [12].

Не только генетические факторы влияют на эффективность аллопуринола. Наиболее часто отсутствие положительного действия препарата связывают со снижением функции почек и невозможностью назначения адекватной дозы. Однако результаты популяционного исследования показали, что, помимо хронической болезни почек (ХБП), существенное влияние на эффективность аллопуринола, а также потребность в назначении его более высоких доз оказывали прием диуретиков и избыточная масса тела [13]. При этом избыточная масса тела и прием диуретиков имели более выраженную ассоциацию с недостаточным ответом на терапию аллопуринолом и потребностью в повышении его дозы, чем ХБП. Так, клиренс креатинина незначительно влиял на изменение дозы препарата с целью достижения целевого уровня МК сыворотки, в то же время прием диуретиков, как и наличие ожирения, требовали ее повышения в 1,5–2 раза.

К проблемам, связанным с лечением аллопуринолом, можно отнести не только недостаточную эффективность, но и высокий риск развития НР, наиболее частыми из которых являются кожные (2–8% случаев). При приеме аллопуринола существенно выше частота возникновения тяжелых кожных реакций, таких как эпидермальный некролиз, синдром Лайелла, синдром Стивенса–Джонсона, летальность от которых, по некоторым данным, может достигать 10–30%, многократно превышая таковую при использовании фебуксостата [14–17].

Имеются данные о связи между степенью тяжести кожных реакций при приеме аллопуринола и носительством гена *HLA-B*5801*, в то время как для фебуксостата таких данных не получено, также отсутствуют указания на вероят-

ность перекрестных реакций на оба препарата [18, 19]. Таким образом, фебуксостат может быть назначен пациентам, у которых ранее отмечалось развитие кожных реакций на аллопуринол.

Существенному снижению риска НР при приеме аллопуринола способствуют назначение его в низкой стартовой дозе (50–100 мг/сут) и медленное ее титрование (повышение на 50–100 мг/сут каждые 2–4 нед) [3, 20, 21]. Однако титрование дозы препарата имеет свои недостатки, поскольку достижение целевого уровня МК сыворотки, особенно у пациентов с тяжелым течением болезни и крайне высоким уровнем МК, занимает значительное время, а отсутствие заметного эффекта на протяжении длительного срока может приводить к снижению комплаенса и отказу от приема препарата [22]. Фебуксостат лишен этого недостатка, так как имеет более низкий риск развития тяжелых НР, не требует титрования дозы, а целевой уровень МК сыворотки при его назначении достигается существенно быстрее.

Наряду с более высокой безопасностью фебуксостат обладает достоверно большей эффективностью, чем аллопуринол. Метаанализ 15 рандомизированных клинических исследований (РКИ), в который было включено 7968 пациентов с подагрой и ГУ [23], продемонстрировал существенное преимущество фебуксостата перед аллопуринолом в достижении целевого уровня МК сыворотки.

R. Lertnawarap и соавт. [24] провели сравнительный анализ эффективности и переносимости аллопуринола и фебуксостата у тайских пациентов с подагрой. Как показали данные многовариантного регрессионного анализа, применение фебуксостата в дозах 40 и 80 мг/сут достоверно чаще приводило к достижению целевого уровня МК (отношение шансов, ОШ 10,96; 95% доверительный интервал, ДИ 4,32–27,80 и ОШ — 9,54; 95% ДИ 3,91–23,28 соответственно; $p < 0,001$) по сравнению с аллопуринолом в дозе 300 мг/сут.

В исследовании Y. Tsuruta и соавт. [25] установлено, что назначение фебуксостата, в том числе в низких дозах (10–40 мг/сут), позволяет достичь целевого уровня МК сыворотки у пациентов с подагрой, даже если ранее они получали терапию аллопуринолом и эффект был недостаточным.

Другим серьезным преимуществом фебуксостата является отсутствие необходимости в коррекции дозы в зависимости от функции почек. Это крайне важно, поскольку распространенность ХБП при подагре весьма высока (39–70%) [26, 27], кроме того, риск тяжелых кожных реакций, вызванных аллопуринолом, о которых говорилось ранее, достоверно возрастает при снижении функции почек [28].

Применение фебуксостата в терапевтических дозах одобрено при умеренном снижении скорости клубочковой фильтрации (СКФ) — до 30 мл/мин/1,73 м² [29]. В то же время результаты ряда исследований демонстрируют, что фебуксостат не только эффективен и безопасен при ХБП IV–V стадии, но и обладает нефропротективными свойствами [30–32].

Многоцентровое ретроспективное исследование P.A. Juge и соавт. [30] включало 73 пациента с подагрой и ХБП, которых наблюдали в течение 12–260 нед. ХБП IV стадии была у 60 (82,2%) пациентов, V стадии — у 13 (17,8%), при этом исходно средний уровень СКФ составлял $21,6 \pm 6,2$ мл/мин/1,73 м², а минимальный — 6 мл/мин/1,73 м². Всем пациентам был назначен фебуксостат в дозе 40–120 мг/сут,

которую подбирали в зависимости от достижения целевого уровня МК сыворотки. При этом 47 пациентов, включенных в исследование, ранее получали аллопуринол: у 45 из них он был неэффективен, а у 2 вызвал тяжелые кожные реакции. Анализ полученных данных показал, что в среднем через 68 нед терапии фебуксостатом у 56,6% пациентов удалось стабилизировать показатели расчетной СКФ (рСКФ), кроме того, у 24,7% из них отмечалось увеличение средних значений СКФ: с $20,6 \pm 7,0$ до $27,7 \pm 11,2$ мл/мин/1,73 м². Данный результат коррелировал с достижением целевого уровня МК: почти в 70% случаев уровень МК снизился до <360 мкмоль/л. Назначение фебуксостата в терапевтических дозах, в том числе в максимально допустимых, не повлияло на частоту развития НР, которые привели к отмене препарата только в 1 случае.

У пациентов с нарушением функции почек препарат может быть эффективен и в низких дозах. В проспективное открытое неконтролируемое исследование Y. Shibagaki и соавт. [33] было включено 70 пациентов с ХБП (из них с III стадией – 19, с IV – 32 и с V – 19) и ГУ >9 мг/дл, которых наблюдали в течение 24 нед. Все пациенты получали фебуксостат в дозах от 10 до 60 мг/сут. На 12-й неделе исследования 74% пациентов достигли целевого уровня МК сыворотки (<360 мкмоль/л), также была отмечена стабилизация рСКФ, среднее значение которой у пациентов с ХБП III стадии возросло на 7,4% ($p=0,026$).

Метаанализ 2018 г. X.X. Zeng и соавт. [34] охватывал 5 РКИ, проведенных у пациентов с ХБП (СКФ 20–50 мл/мин/1,73 м²) и ГУ. Доза фебуксостата колебалась от 40 до 240 мг/сут. Показано, что назначение фебуксостата во всех случаях сопровождалось положительной динамикой и повышением уровня СКФ (стандартизированная разность средних, СРС 0,24; 95% ДИ 0,17–0,43), причем применение высоких доз препарата (240 мг/сут) усиливало нефропротективный эффект ($p=0,01$).

Таким образом, можно предположить, что применение фебуксостата у пациентов с высоким уровнем МК сыворотки и ХБП, в том числе с выраженным снижением функции почек, является обоснованным. Помимо коррекции ГУ, препарат оказывает благоприятное действие на показатели, отражающие прогрессирование ХБП, замедляя ее развитие. Тактика титрования дозы фебуксостата от исходно малых доз (10–40 мг/сут) до более высоких представляется оправданной, особенно у пациентов с подагрой, что позволяет использовать препарат в минимально эффективных дозах, а также снизить частоту развития обострений артрита и сократить прием симптоматических противовоспалительных средств.

В исследовании FORTUNE-1 пациенты были рандомизированы в три группы: А – 96 пациентов, которым проводилось титрование дозы фебуксостата с 10 до 40 мг/сут; В – 95 пациентов, получавших фебуксостат в дозе 40 мг/сут в комбинации с колхицином 0,5 мг/сут; С – 50 пациентов, которые принимали фебуксостат 40 мг/сут в виде монотерапии [35]. Оказалось, что при постепенном титровании дозы препарата снижается риск обострения артрита, сопоставимый с таковым при профилактическом приеме колхицина. Частота обострения артрита в группе С составила 18 (36%) случаев, что было достоверно больше, чем в группах А и В – 20 (20,8%; $p=0,047$) и 18 (18,9%; $p=0,024$) случаев соответственно, при этом группы А и В статистически не различались.

Развитие острого артрита при подагре, в том числе в период инициации уратснижающей терапии, наряду с ухудшением качества жизни пациентов может снизить приверженность лечению, что само по себе является фактором риска развития сердечно-сосудистых событий [36]. Развитие обострения сопряжено с необходимостью принимать противовоспалительные препараты, к которым у большинства пациентов с подагрой имеются относительные или абсолютные противопоказания [37]. Кроме того, по данным F. Nyberg и соавт. [38], пациенты с подагрой вынуждены принимать в среднем четыре разных препарата; при этом выбор безопасного средства для купирования артрита осложняется необходимостью оценки лекарственных взаимодействий.

Особую группу составляют пациенты, у которых ХБП сочетается с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, в том числе с хронической сердечной недостаточностью (ХСН). Как известно, у пациентов с подагрой распространенность сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и так высока: в исследовании Y. Zhu и соавт. [27] частота инфаркта миокарда составила 14%, а инсульта – 10%, при этом наличие ХБП еще более повышает риск возникновения сердечно-сосудистых осложнений (ССО) и смерти от них [39].

J. Foody и соавт. [40] провели ретроспективное когортное исследование, в которое было включено 2426 пациентов: 370 из них получали фебуксостат и 2056 – аллопуринол, большинство (63%) составили мужчины, средний возраст – 73 года. Только у 3,8% пациентов, леченных фебуксостатом, возникли различные сердечно-сосудистые события, что было достоверно меньше по сравнению с группой пациентов, получавших аллопуринол (7,2%; $p=0,015$). Частота развития сердечно-сосудистых событий на 1000 человеко-лет в группе фебуксостата достигала 51,8 (95% ДИ 28–87), тогда как в группе аллопуринола – 99,3 (95% ДИ, 84–117). Таким образом, у пациентов с умеренной и тяжелой ХБП и отягощенным анамнезом по сердечно-сосудистым заболеваниям, в том числе ХСН, которые получали фебуксостат, серьезные ССО регистрировались существенно реже, чем у больных, принимавших аллопуринол.

По данным когортного исследования M. Zhang и соавт. [41], применение фебуксостата ассоциировалось с несколько меньшим риском прогрессирования ХСН, чем терапия аллопуринолом.

В группе высокого сердечно-сосудистого риска (ССР) находятся не только пациенты с ХБП. Давно известно, что ГУ сама по себе является фактором риска развития сердечно-сосудистой патологии, в том числе ХСН [42]. В обсервационном исследовании A.F.G. Cicero и соавт. [43] у пациентов старше 60 лет с ГУ и ХСН снижение сывороточного уровня МК на фоне приема фебуксостата ассоциировалось с более низкой смертностью, чем у пациентов, леченных аллопуринолом. Так через 5,1 года наблюдения у получавших фебуксостат совокупная выживаемость составила 0,96 (95% ДИ 0,93–0,99), а у принимавших аллопуринол – 0,89 (95% ДИ 0,84–0,93), $p=0,04$.

Сегодня существует настороженность в отношении применения фебуксостата у пациентов с ХСН и другими ССЗ, что связано с результатами исследования CARES, опубликованными в 2018 г. [44]. Вопрос о назначении фебуксостата пациентам с повышенным ССР неоднократно обсуждался в литературе. Был проведен детальный анализ

данных CARES и других работ, в том числе метаанализов, опубликованных после его завершения, которые показали, что веских оснований для подобных опасений нет. Так, наиболее полным можно считать метаанализ C.W. Liu, вышедший в 2019 г. [45], в который было включено 13 РКИ и в целом 13 539 пациентов как с подагрой, так и с асимптоматической ГУ. Конечной точкой являлись: смертность от всех причин, смертность от заболеваний сердечно-сосудистой системы, любые нежелательные явления, тяжелые НР, в том числе кожные, а также общая частота смерти от ССО и тяжелых кожных реакций. Установлено, что при исключении из анализа данных, полученных в исследовании CARES, статистически значимых различий между фебуксостатом и аллопуринолом в отношении как увеличения ССР (ОШ 0,72; 95% ДИ 0,24–2,13; $p=0,55$), так и риска смерти от других причин (ОШ 0,78; 95% ДИ 0,31–2,0; $p=0,60$) нет.

Это подтверждают и опубликованные в 2019 г. результаты многоцентрового проспективного рандомизированного исследования FREED, в котором была проанализирована частота возникновения церебральных, сердечно-сосудистых и почечных осложнений у пациентов старше 65 лет с ГУ, получавших фебуксостат, и у пациентов с ГУ, которую корректировали путем изменения образа жизни и диеты, а в случае стойкой ГУ — с помощью аллопуринола в дозе 100 мг/сут [46]. Было включено 1070 пациентов, уровень МК сыворотки составлял >7 и <9 мг/дл, все участники исследования получали терапию по поводу артериальной гипертензии, сахарного диабета или ХБП, при этом максимальная СКФ колебалась от 30 до 60 мл/мин/1,73 м². Начальная доза фебуксостата составила 10 мг/сут, далее проводилось ее титрование до 40 мг/сут, после чего пациентов наблюдали в течение 36 мес. Уровень МК сыворотки крови после окончания исследования составил $4,50 \pm 1,52$ мг/дл в группе фебуксостата и $6,76 \pm 1,45$ мг/дл в группе сравнения ($p < 0,001$). Частота достижения первичной точки (смерть от сердечно-сосудистых или церебральных событий, впервые

развившийся или рецидивирующий нефатальный инфаркт или инсульт, нестабильная стенокардия, ХСН, ишемическая болезнь сердца, требующая госпитализации, прогрессирование ХБП и впервые развившаяся мерцательная аритмия) была значимо ниже в группе фебуксостата, чем в группе сравнения (отношение рисков, ОР 0,750; 95% ДИ 0,592–0,950; $p=0,017$), при этом наиболее часто отмечалось прогрессирование ХБП, которое также наблюдалось достоверно реже в группе фебуксостата (ОР 0,745; 95% ДИ 0,562–0,987; $p=0,041$).

Еще одно ретроспективное исследование продемонстрировало сравнимую безопасность фебуксостата и аллопуринола в отношении ССР, а также потенциальные кардиопротективные свойства фебуксостата [47]. В эту работу было включено 13 997 пациентов с подагрой, из которых 3607 принимали ингибиторы ксантиноксидазы: четверть пациентов получали фебуксостат, а остальные — аллопуринол. Частота ССО (нефатальный инфаркт миокарда, нефатальный инсульт, сердечно-сосудистая смерть) при приеме фебуксостата была сопоставима с таковой при лечении аллопуринолом (ОР 0,672; 95% ДИ 0,416–1,085; $p=0,104$), кроме того, в группе фебуксостата отмечалась тенденция к снижению риска госпитализаций из-за сердечной недостаточности (ОР 0,529; 95% ДИ 0,272–1,029; $p=0,061$).

Таким образом, сегодня было бы неправильно отрицать необходимость применения аллопуринола в качестве препарата первой линии у пациентов с подагрой. В то же время рассматривать фебуксостат исключительно как препарат резерва можно лишь условно, учитывая неэффективность аллопуринола, в том числе при назначении в максимальных дозах, и необходимость минимизации его дозы в случаях нарушения функции почек [48, 49]. В такой ситуации у пациентов с наличием неэффективности или аллергическими реакциями (в том числе тяжелыми кожными) на аллопуринол в анамнезе, частота которых довольно высока, целесообразность применения фебуксостата не вызывает сомнений.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Насонова ВА, Барскова ВГ. Ранние диагностика и лечение подагры — научно-обоснованное требование улучшения трудового и жизненного прогноза больных. Научно-практическая ревматология. 2004;42(1):5-7.
2. [Nasonova VA, Barskova VG. Early diagnostic and treatment of gout — is scientifically based requirements for improvement of labour and living prognosis of patients. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2004;42(1):5-7. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2004-1374.
3. Насонов ЕЛ, Елисеев МС. Роль интерлейкина 1 в развитии заболеваний человека. Научно-практическая ревматология. 2016; 54(1):60-77.
4. [Nasonov EL, Eliseev MS. Role of interleukin 1 in the development of human diseases. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2016; 54(1):60-77. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2016-60-77.
5. Владимиров СА, Елисеев МС, Ильиных ЕВ и др. Подагра. Клинические рекомендации. [Vladimirov SA, Eliseev MS, Il'nykh EV, et al. Gout. Clinical guidelines.] <http://cr.rosminzdrav.ru/#/recommend/174>
6. Ankli B, Krähenbühl S. Gout management: an update. *Ther Umsch*. 2016;73(3): 115-24. doi: 10.1024/0040-5930/a000766..
7. Murrell GA, Rapeport WG. Clinical pharmacokinetics of allopurinol. *Clin Pharmacokinet*. Sep-Oct 1986;11(5):343-53. doi: 10.2165/00003088-198611050-00001.
8. Food and Drug Administration. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2009/021856s000toc.cfm
9. Государственный реестр лекарственных средств. [State register of medicinal products] https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.asp
10. x?routingGuid=d66743bb-2475-424f-81e1-1cce1985e88f&t=
11. Frampton JE. Febuxostat: a review of its use in the treatment of hyperuricaemia in patients with gout. *Drugs*. 2015 Mar;75(4): 427-38. doi: 10.1007/s40265-015-0360-7.
12. Kamel B, Graham GG, Williams KM, et al. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Febuxostat. *Clin Pharmacokinet*. 2017 May;56(5):459-75. doi: 10.1007/s40262-016-0466-4.
13. Wen C, Yee S, Liang X, et al. Genome-wide association study identifies ABCG2 (BCRP) as an allopurinol transporter and a determinant of drug response. *Clin Pharmacol Ther*. 2015 May;97(5):518-25. doi: 10.1002/cpt.89. Epub 2015 Apr 6.
14. Stamp LK, Topless R, Miner JN, et al. No association between ATP-binding cassette transporter G2 rs2231142 (Q141K) and urate-lowering response to febuxostat. *Rheumatology (Oxford)*. 2019 Mar 1;58(3):

- 547-48. doi: 10.1093/rheumatology/key423.
12. Miyata H, Takada T, Toyoda Y, et al. Identification of Febuxostat as a New Strong ABCG2 Inhibitor: Potential Applications and Risks in Clinical Situations. *Front Pharmacol*. 2016 Dec 27;7:518. doi: 10.3389/fphar.2016.00518. eCollection 2016.
13. Wright DF, Duffull SB, Merriman TR, et al. Predicting allopurinol response in patients with gout. *Br J Clin Pharmacol*. 2016 Feb;81(2):277-89. doi: 10.1111/bcp.12799. Epub 2015 Dec 29.
14. Ryu HJ, Song R, Kim HW, et al. Clinical risk factors for adverse events in allopurinol users. *J Clin Pharmacol*. 2013 Feb;53(2):211-6. doi: 10.1177/0091270012439715.
15. Kim SC, Newcomb C, Margolis D, et al. Severe cutaneous reactions requiring hospitalization in allopurinol initiators: a population-based cohort study. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2013 Apr;65(4):578-84. doi: 10.1002/acr.21817.
16. Lu N, Rai SK, Terkeltaub R, et al. Racial disparities in the risk of Stevens-Johnson Syndrome and toxic epidermal necrolysis as urate-lowering drug adverse events in the United States. *Semin Arthritis Rheum*. 2016 Oct;46(2):253-58. doi: 10.1016/j.semarthrit.2016.03.014. Epub 2016 Mar 31.
17. Yang CY, Chen CH, Deng ST, et al. Allopurinol use and risk of fatal hypersensitivity reactions: a nationwide population-based study in Taiwan. *JAMA Intern Med*. 2015 Sep;175(9):1550-7. doi: 10.1001/jamainternmed.2015.3536.
18. Hung SI, Chung WH, Liou LB, et al. HLA-B*5801 allele as a genetic marker for severe cutaneous adverse reactions caused by allopurinol. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005 Mar 15;102(11):4134-9. doi: 10.1073/pnas.0409500102. Epub 2005 Mar 2.
19. Bardin T, Chales G, Pascart T, et al. Risk of cutaneous adverse events with febuxostat treatment in patients with skin reaction to allopurinol. A retrospective, hospital-based study of 101 patients with consecutive allopurinol and febuxostat treatment. *Joint Bone Spine*. 2016 May;83(3):314-7. doi: 10.1016/j.jbspin.2015.07.011. Epub 2015 Dec 18.
20. Richette P, Doherty M, Pascual E, et al. 2016 updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout. *Ann Rheum Dis*. 2017 Jan;76(1):29-42. doi:10.1136/annrheumdis-2016-209707.
21. FitzGerald JD, Dalbeth N, Mikuls T, et al. 2020 American College of Rheumatology Guideline for the Management of Gout. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2020 Jun;72(6):744-60. doi: 10.1002/acr.24180.
22. Kim A, Kim Y, Kim GT, et al. Comparison of persistence rates between allopurinol and febuxostat as first-line urate-lowering therapy in patients with gout: an 8-year retrospective cohort study. *Clin Rheumatol*. 2020 May 26. doi: 10.1007/s10067-020-05161-w. Online ahead of print.
23. Fan M, Liu J, Zhao B, et al. Comparison of efficacy and safety of urate-lowering therapies for hyperuricemic patients with gout: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Clin Rheumatol*. 2020 Jul 11. doi: 10.1007/s10067-020-05272-4. Online ahead of print.
24. Lertnawapan R, Jatuworapruk K. Efficacy of febuxostat versus allopurinol and the predictors of achieving target serum urate in a cohort of Thai people with gout. *Clin Rheumatol*. 2020 Jun 30. doi: 10.1007/s10067-020-05262-6. Online ahead of print.
25. Tsuruta Y, Mochizuki T, Moriyama T, et al. Switching from allopurinol to febuxostat for the treatment of hyperuricemia and renal function in patients with chronic kidney disease. *Clin Rheumatol*. 2014 Nov;33(11):1643-8. doi: 10.1007/s10067-014-2745-5. Epub 2014 Jul 22.
26. Fuldeore MJ, Riedel AA, Zarotsky V, et al. Chronic kidney disease in goutin a managed care setting. *BMC Nephrol*. 2011 Aug 3;12:36. doi: 10.1186/1471-2369-12-36.
27. Zhu Y, Pandya BJ, Choi HK. Comorbidities of gout and hyperuricemia in the US general population: NHANES 2007-8. *Am J Med*. 2012 Jul;125(7):679-687. doi: 10.1016/j.amjmed.2011.09.033. Epub 2012 May 23.
28. Ng CY, Yeh YT, Wang CW, et al. Impact of the HLA-B(*)5801 Allele and Renal Impairment on Allopurinol-Induced Cutaneous Adverse Reactions. *J Invest Dermatol*. 2016 Jul;136(7):1373-81. doi: 10.1016/j.jid.2016.02.808. Epub 2016 Mar 18.
29. Hira D, Chisaki Y, Noda S, et al. Population pharmacokinetics and therapeutic efficacy of febuxostat in patients with severe renal impairment. *Pharmacology*. 2015;96(1-2):90-8. doi: 10.1159/000434633. Epub 2015 Jul 11.
30. Juge PA, Truchetet ME, Pillebout E, et al. Efficacy and safety of febuxostat in 73 gouty patients with stage 4/5 chronic kidney disease: a retrospective study of 10 centers. *Joint Bone Spine*. 2017 Oct;84(5):595-8. doi: 10.1016/j.jbspin.2016.09.020. Epub 2016 Nov 4.
31. Lim DH, Oh JS, Ahn SM, et al. Febuxostat in Hyperuricemic Patients With Advanced CKD. *Am J Kidney Dis*. 2016 Nov;68(5):819-21. doi: 10.1053/j.ajkd.2016.07.001. Epub 2016 Aug 5.
32. Liu X, Liu K, Sun Q, et al. Efficacy and safety of febuxostat for treating hyperuricemia in patients with chronic kidney disease and in renal transplant recipients: a systematic review and meta-analysis. *Exp Ther Med*. 2018 Sep;16(3):1859-65. doi: 10.3892/etm.2018.6367. Epub 2018 Jun 28.
33. Shibagaki Y, Ohno I, Hosoya T, Kimura K. Safety, efficacy and renal effect of febuxostat in patients with moderate-to-severe kidney dysfunction. *Hypertens Res*. 2014 Oct;37(10):919-25. doi: 10.1038/hr.2014.107. Epub 2014 Jun 19.
34. Zeng XX, Tang Y, Hu K, et al. Efficacy of febuxostat in hyperuricemic patients with mild-to-moderate chronic kidney disease: a meta-analysis of randomized clinical trials: A PRISMA-compliant article. *Medicine (Baltimore)*. 2018 Mar;97(13):e0161. doi: 10.1097/MD.00000000000010161.
35. Yamanaka H, Tamaki S, Ide Y, et al. Stepwise dose increase of febuxostat is comparable with colchicine prophylaxis for the prevention of gout flares during the initial phase of urate-lowering therapy: results from FORTUNE-1, a prospective, multicentre randomised study. *Ann Rheum Dis*. 2018 Feb;77(2):270-6. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211574. Epub 2017 Nov 4.
36. Liu KL, Lee HF, Chou SH, et al. Acute gouty arthritis complicated with acute ST elevation myocardial infarction is independently associated with short- and long-term adverse non-fatal cardiac events. *Clin Rheumatol*. 2014 Jan;33(1):91-8. doi: 10.1007/s10067-013-2376-2.
37. Keenan RT, O'Brien WR, Lee KH, et al. Prevalence of contraindications and prescription of pharmacologic therapies for gout. *Am J Med*. 2011 Feb;124(2):155-63. doi: 10.1016/j.amjmed.2010.09.012.
38. Nyberg F, Horne L, Morlock R, et al. Comorbidity Burden in Trial-Aligned Patients with Established Gout in Germany, UK, US, and France: A Retrospective Analysis. *Adv Ther*. 2016 Jul;33(7):1180-98. doi: 10.1007/s12325-016-0346-1. Epub 2016 May 26.
39. Kanji T, Gandhi M, Clase CM, Yang R. Urate lowering therapy to improve renal outcomes in patients with chronic kidney disease: systematic review and meta-analysis. *BMC Nephrol*. 2015 Apr 19;16:58. doi: 10.1186/s12882-015-0047-z.
40. Foody J, Turpin RS, Tidwell BA, et al. Major Cardiovascular Events in Patients with Gout and Associated Cardiovascular Disease or Heart Failure and Chronic Kidney Disease Initiating a Xanthine Oxidase Inhibitor. *Am Health Drug Benefits*. 2017 Nov;10(8):393-401.
41. Zhang M, Solomon DH, Desai RJ, et al. Assessment of Cardiovascular Risk in Older Patients With Gout Initiating Febuxostat Versus Allopurinol: Population-Based Cohort Study. *Circulation*. 2018 Sep 11;138(11):1116-1126. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.033992.
42. Huang H, Huang B, Li Y, et al. Uric acid and risk of heart failure: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Heart Fail*. 2014 Jan;16(1):15-24. doi: 10.1093/eurjhf/hft132. Epub 2013 Dec 3.
43. Cicero AFG, Cosentino ER, Kuwabara M, et al. Effects of allopurinol and febuxostat on

cardiovascular mortality in elderly heart failure patients. *Intern Emerg Med*. 2019 Sep; 14(6):949-56. doi: 10.1007/s11739-019-02070-y. Epub 2019 Mar 12.

44. 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.

45. Liu CW, Chang WC, Lee CC, et al. The net clinical benefits of febuxostat versus allopurinol in patients with gout or asymptomatic hyperuricemia — A systematic review and meta-analysis. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2019 Oct;29(10):1011-22. doi: 10.1016/j.numecd.2019.06.016. Epub 2019 Jun 24.

46. Kojima S, Matsui K, Hiramitsu S, et al. Febuxostat for Cerebral and CaRdiorenovascular Events PrEvEntion StuDy. *Eur Heart J*. 2019 Jun 7;40(22):1778-86. doi: 10.1093/eurheartj/ehz119.

47. Ju C, Lai RW, Li KH, et al. Comparative cardiovascular risk in users versus non-users of xanthine oxidase inhibitors and febuxostat versus allopurinol users. *Rheumatology (Oxford)*. 2020 Sep 1;59(9):2340-49. doi: 10.1093/rheumatology/kez576.

48. Stamp LK, Chapman PT, Barclay M, et al. The effect of kidney function on the urate lowering effect and safety of increasing allopurinol above doses based on creatinine clearance: a post hoc analysis of a randomized

controlled trial. *Arthritis Res Ther*. 2017 Dec 21;19(1):283. doi: 10.1186/s13075-017-1491-x.

49. Чикина МН, Елисеев МС, Желябина ОВ. Практическое применение национальных клинических рекомендаций по лечению подагры (предварительные данные). Современная ревматология. 2020;14(2):97-103.

[Chikina MN, Eliseev MS, Zhelyabina OV. Practical application of national clinical guidelines for the management of gout (preliminary data). *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2020;14(2):97-103. (In Russ.)]. doi:10.14412/1996-7012-2020-2-97-103.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

27.06.2020/13.08.2020/18.08.2020

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.

Новикова А.М. <https://orcid.org/0000-0002-3667-722X>

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