

СОВРЕМЕННАЯ РЕВМАТОЛОГИЯ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЕЖЕКАРТАЛЬНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ Издается с 2007 г.

Журнал включен
в реферативную
базу SCOPUS

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

А.М. Лиля, 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

2020;14(4)

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

Научный редактор

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

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

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

Л.И. Алексеева, д.м.н., заведующая лабораторией остеоартирита, 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. Карапеев, д.м.н., профессор, заведующий лабораторией патофизиологии боли и клинического полиморфизма скелетно-мышечных заболеваний ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва

Т.В. Коротаева, д.м.н., профессор, заведующая лабораторией спондилоартритов и псoriатического 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. Салугтина, д.м.н., ведущий научный сотрудник детского ревматологического отделения ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва

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

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

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

ИНОСТРАННЫЕ ЧЛЕНЫ РЕДКОЛЛЕГИИ

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

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

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

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

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

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

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

Предпечатная подготовка
ООО «ИМА-ПРЕСС»

Адрес редакции:
115093, Москва, Партизанский 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 не-
сум рекламируемого.*

*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(4):1–172

Подписано в печать 19.11.2020

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>

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

2020;14(4)

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

Scientific Editor

Yu.A. Olyunin, MD, Leading Researcher, Laboratory of Early Arthritis, 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

- 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. Voino-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, FACP, FBSR, Hon Professor of Rheumatology, the University of Florenece, 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

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Козловская Н.Л., Соловьев С.К., Асеева Е.А., Попкова Т.В., Панафицина Т.А.,
Насонов Е.Л., Лила А.М., Меснянкина А.А., Никишина Н.Ю.

Обновленные рекомендации EULAR/ERA-EDTA 2019 г. по терапии волчаночного нефрита. 7

Комментарии экспертов. Часть I 7

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Мазуров В.И., Лила А.М., Шадрикова О.В., Тонкошкур М.С., Шостак М.С.,
Мартынова Л.В., Инамова О.В., Петрова М.С., Фонтуренко А.Ю., Десятик Е.А.,
Борзова Ю.В., Мелехина Ю.Э., Богомолова И.С., Игнатьева С.М., Климко Н.Н.

Инвазивный аспергиллез у взрослых пациентов с ревматическими заболеваниями 16

Асеева Е.А., Соловьев С.К., Никишина Н.Ю.,
Койлубаева Г.М., Лисицына Т.А., Насонов Е.Л.

Проблема усталости у пациентов с системной красной волчанкой, по данным российской когорты РЕНЕССАНС 23

Меснянкина А.А., Соловьев С.К., Никишина Н.Ю., Асеева Е.А.,
Демидова Н.В., Насонов Е.Л.

Терапия с последовательным применением ритуксимаба и белимумаба у пациентов с системной красной волчанкой 31

Мазуров В.И., Эрдес Ш.Ф., Гайдукова И.З., Дубинина Т.В., Пристром А.М.,
Кундер Е.В., Сорока Н.Ф., Кастанаян А.А., Поварова Т.В., Жугрова Е.С.,
Плаксина Т.В., Шестерня П.А., Кропотина Т.В., Антипова О.В., Смолярчук Е.А.,
Цюпа О.А., Абдулганиева Д.И., Лапшина С.А., Кречикова Д.Г., Гордеев И.Г.,
Несмиянова О.Б., Иливанова Е.П., Стрелкова А.В.,
Еремеева А.В., Зинкина-Орихан А.В.

Долгосрочная эффективность и безопасность петакимаба при лечении анкилозирующего спондилита:

результаты международного многоцентрового рандомизированного двойного слепого клинического
исследования III фазы BCD-085-5/ASTERIA 39

Чальцев Б.Д., Васильев В.И., Пальшина С.Г., Торгашина А.В.,
Сокол Е.В., Хван Ю.И., Родионова Е.Б., Сафонова Т.Н.,
Лапин С.В., Ткаченко О.Ю., Мазинг А.В.

Характеристика клинических, лабораторных и иммунологических проявлений у пациентов
с болезнью Шёгрена, ассоциированной с антицентромерными антителами 50

Гридинева Г.И., Муравьев Ю.В., Баймеева Н.В., Сыгырта В.С.,
Глухова С.И., Гусева И.А., Самаркина Е.Ю., Аронова Е.С., Кудрявцева А.В.

Терапевтический лекарственный мониторинг метотрексата и его метаболитов в эритроцитах
и мононуклеарах больных ревматоидным артритом 60

Муравьев Ю.В., Лебедева В.В., Глухова С.И.

Отношение количества нейтрофилов к числу лимфоцитов в общем анализе крови
может быть доступным маркером активной болезни Стилла взрослых 65

Чикина М.Н., Ильиных Е.В., Елисеев М.С.

Приверженность уратснижающей терапии при соблюдении национальных рекомендаций
по ведению пациентов с подагрой (предварительные данные) 70

Bilgic Adnan, Altan Lale

Clinical evaluation of foot disability in patients with axial spondyloarthritis 76

Каратеев А.Е., Барышева Ю.В., Белоконь Я.В., Большаякова Т.Ю.,
Грабовецкая Ю.Ю., Долженкова Е.А., Елисеева Л.Н., Ершова О.Б., Зонова Е.В.,
Чернова И.Ю., Исаканова А.О., Кирпикова М.Н., Комаров В.Т., Крюкова Е.В.,
Куликов А.И., Лахин Д.И., Левашева Л.А., Маснева Л.В., Меньшикова Л.В.,
Мишина Ю.В., Норина С.В., Пашковский Ю.Н., Петров А.В., Русанов А.Г.,
Сарапулова А.В., Сводцева К.А., Семагина О.В., Судакова А.Н., Ткаченко С.Н.,
Топорков М.М., Тутельян С.К., Фадиенко Г.Р., Филоненко О.С., Фомина О.П., Чернов А.С.

Оценка эффективности и безопасности комбинации хондроитина сульфата и глюкозамина сульфата
при остеоартрите коленного и тазобедренного суставов в реальной клинической практике 82

ОБЗОРЫ

Овсянникова О.Б., Ананьева Л.П., Конева О.А., Гарзанова Л.А.,
Шаяхметова Р.У., Десинова О.В., Старовойтова М.Н., Лила А.М.

Трансплантация аутологичных гемопоэтических стволовых клеток в лечении системной склеродермии.

Часть 1. Клинические аспекты 91

Балабанова Р.М.

Ревматические заболевания и вирусная инфекция: есть ли связь? 98

Муравьева Н.В., Белов Б.С., Баранова М.М., Коротаева Т.В.

Коморбидные инфекции при спондилоартрите: современный взгляд на проблему 103

Каратеев А.Е.

Биоактивный концентрат мелкой морской рыбы: оценка эффективности и безопасности препарата
на основании анализа 37 клинических исследований 111

Филатова Е.С., Каратеев А.Е.

Безрецептурный напроксен в ревматологической практике: область применения и терапевтические преимущества 125

Дыдыкина И.С., Арутюнова Е.В., Коваленко П.С., Зоткин Е.Г.

Клиническое значение и перспективы применения инъекционных форм биополимерного
микрогетерогенного коллагенсодержащего гидрогеля в терапии остеоартрита 132

Погожева Е.Ю., Каратеев А.Е., Амирджанова В.Н.

Безопасность нестероидных противовоспалительных препаратов по данным популяционных исследований:
преимущества ацеклофенака 138

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

Салугина С.О., Федоров Е.С., Вольф Н.Г.

Абдоминальный синдром при моногенном аутовоспалительном заболевании –
только ли семейная средиземноморская лихорадка? 144

Губарь Е.Е., Корсакова Ю.Л., Логинова Е.Ю., Коротаева Т.В.

Опыт применения секукинумаба у больных аксиальным псориатическим артритом 150

Сахарова К.В., Подряднова М.В., Эрдес Ш.Ф.

Результативность замещения оригинального генно-инженерного биологического препарата
на его биоаналог и наоборот при анкилозирующем спондилите в реальной клинической практике 157

Малышенко О.С., Раскина Т.А., Аверкиева Ю.В.,

Протасова Т.В., Дубаева А.М.

Суставной синдром у ВИЧ-инфицированного пациента 161

Дадалова А.М., Василенко Е.А., Самигуллина Р.Р., Мазуров В.И.

Успешное применение ингибитора интерлейкина 17А (иксекизумаба) в лечении псориатического артрита 165

ЮБИЛЕЙ

Александру Михайловичу Лила – 60 лет 171

C O N T E N T S

CLINICAL GUIDELINES

Kozlovskaya N.L., Solovyev S.K., Aseeva E.A., Popkova T.V., Panafidina T.A.,
Nasonov E.L., Lila A.M., Mesnyankina A.A., Nikishina N.Yu.

The 2019 updated EULAR/ERA-EDTA guidelines for the management of lupus nephritis. Expert comments. Part I 7

ORIGINAL INVESTIGATIONS

Mazurov V.I., Lila A.M., Shadrivova O.V., Tonkoshkur M.S.,
Shostak M.S., Martynova L.V., Inamova O.V., Petrova M.S.,
Fonturenko A.Yu., Desyatik E.A., Borzova Yu.V., Melekhina Yu.E.,
Bogomolova I.S., Ignatyeva S.M., Klimko N.N.

Invasive aspergillosis in adult patients with rheumatic diseases 16

Aseeva E.A., Solovyev S.K., Nikishina N.Yu., Koilubaeva G.M.,
Lisitsyna T.A., Nasonov E.L.

The problem of fatigue in patients with systemic lupus erythematosus according to the data
on a Russian RENAISSANCE cohort 23

Mesnyankina A.A., Solovyev S.K., Nikishina N.Yu., Aseeva E.A.,
Demidova N.V., Nasonov E.L.

Sequential therapy with rituximab and belimumab in patients with systemic lupus erythematosus 31

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

Long-term efficacy and safety of netakimab in the treatment of ankylosing spondylitis: results
of Phase III international, multicenter, randomized double-blind clinical trial BCD-085-5/ASTERA 39

Chaltsev B.D., Vasilyev V.I., Palshina S.G., Torgashina A.V.,
Sokol E.V., Khvan Yu.I., Rodionova E.B., Safonova T.N.,
Lapin S.V., Tkachenko O.Yu., Mazing A.V.

Characteristics of clinical, laboratory, and immunological manifestations in patients
with anticentromere antibody-associated Sjögren's disease 50

Gridneva G.I., Muravyev Yu.V., Baimeeva N.V., Sygyrta V.S.,
Glukhova S.I., Guseva I.A., Samarkina E.Yu., Aronova E.S.,
Kudryavtseva A.V.

Therapeutic drug monitoring of methotrexate and its metabolites in the red blood cells
and mononuclear cells of patients with rheumatoid arthritis 60

Muravyev Yu.V., Lebedeva V.V., Glukhova S.I.

The neutrophil-to-lymphocyte ratio in complete blood cell count may be an available marker
for active adult-onset Still's disease 65

Chikina M.N., Ilyinskyh E.V., Eliseev M.S.

Adherence to urate-lowering therapy while following the national guidelines
for the management of patients with gout (preliminary evidence) 70

Bilgic Adnan, Altan Lale

Clinical evaluation of foot disability in patients with axial spondyloarthritis 76

Karateev A.E., Barysheva Yu.V., Belokon Ya.V., Bolshakova T.Yu.,
Grabovetskaya Yu.Yu., Dolzhenkova E.A., Eliseeva L.N., Ershova O.B.,
Zonova E.V., Chernova I.Yu., Isakanova A.O., Kirpikova M.N., Komarov V.T.,
Kryukova E.V., Kulikov A.I., Lakhin D.I., Levasheva L.A., Masneva L.V.,
Menshikova L.V., Mishina Yu.V., Norina S.V., Pashkovsky Yu.N., Petrov A.V.,
Rusanov A.G., Sarapulova A.V., Svodtseva K.A., Semagina O.V., Sudakova A.N.,
Tkachenko S.N., Toporkov M.M., Tutelyan S.K., Fadienko G.R., Filonenko O.S.,
Fomina O.P., Chernov A.S.

Evaluation of the efficacy and safety of a combination of chondroitin sulfate and glucosamine sulfate
for knee and hip osteoarthritis in real clinical practice 82

REVIEWS

Ovsyannikova O.B., Ananyeva L.P., Koneva O.A., Garzanova L.A., Shayakhmetova R.U., Desinova O.V., Starovoitova M.N., Lila A.M.	
Autologous hematopoietic stem cell transplantation in the treatment of systemic sclerosis. Part 1. Clinical aspects	91
Balabanova R.M.	

Rheumatic diseases and viral infection: is there an association?	98
Muravyeva N.V., Belov B.S., Baranova M.M., Korotaeva T.V.	

Comorbid infections in spondyloarthritis: a modern view of the problem	103
Karateev A.E.	

Bioactive concentrate from small sea fish: evaluation of the efficacy and safety of the drug on the basis of the analysis of 37 clinical trials	111
Filatova E.S., Karateev A.E.	

Over-the-counter naproxen in rheumatology practice: scope and therapeutic benefits	125
Dydykina I.S., Arutyunova E.V., Kovalenko P.S., Zotkin E.G.	

The clinical significance of and prospects for the use of biopolymer-based microheterogeneous collagen-containing injectable hydrogel in the therapy of osteoarthritis	132
Pogozheva E.Yu., Karateev A.E., Amirdzhanova V.N.	

The safety of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in population-based studies: the benefits of aceclofenac	138
Salugina S.O., Fedorov E.S., Volf N.G.	

CLINICAL OBSERVATIONS

Abdominal syndrome in monogenic autoinflammatory disease – is it just a familial Mediterranean fever?	144
Gubar E.E., Korsakova Yu.L., Loginova E.Yu., Korotaeva T.V.	

Experience in using secukinumab in patients with axial psoriatic arthritis	150
Sakharova K.V., Podryadnova M.V., Erdes Sh.F.	

The effectiveness of switching from an originator biological agent to its biosimilar, or vice versa, for ankylosing spondylitis in real clinical practice	157
Malyshenko O.S., Raskina T.A., Averkleva Yu.V., Protasova T.V., Dubaeva A.M.	

Articular syndrome in an HIV-infected patient	161
Dadalova A.M., Vasilenko E.A., Samigullina R.R., Mazurov V.I.	

Successful use of the interleukin-17A inhibitor (ixekizumab) in the treatment of psoriatic arthritis	165
Aleksandr Mikhailovich Lila is 60 years old	

ANNIVERSARY

Aleksandr Mikhailovich Lila is 60 years old	171
---	-----

Обновленные рекомендации EULAR/ERA-EDTA 2019 г. по терапии волчаночного нефрита. Комментарии экспертов. Часть I

Козловская Н.Л.^{1,2}, Соловьев С.К.³, Асеева Е.А.³, Попкова Т.В.³, Панафидина Т.А.³,
Насонов Е.Л.^{3,4}, Лила А.М.^{3,5}, Меснянкина А.А.³, Никишина Н.Ю.³

¹ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва; ²ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница им. А.К. Ерамишанцева Департамента здравоохранения города Москвы», Москва;

³ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва;

⁴кафедра ревматологии Института профессионального образования ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва; ⁵кафедра ревматологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва

¹Россия, 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6; ²Россия, 129327, Москва, ул. Ленская, 15;

³Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; ⁴Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр.2;

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

Представлены основные положения обновленных рекомендаций EULAR/ERA-EDTA 2019 г. по терапии волчаночного нефрита. Обсуждается технология подготовки рекомендаций международной группой ревматологов, нефрологов, морфологов и педиатров. В основной части содержатся рекомендации по применению индукционной и поддерживающей терапии с использованием иммуносупрессоров, глюкокортикоидов и генно-инженерных биологических препаратов.

Рассмотрены вопросы ведения пациенток с беременностью и терминальной почечной недостаточностью.

Ключевые слова: системная красная волчанка; волчаночный нефрит; клинические рекомендации.

Контакты: Сергей Константинович Соловьев; sksoloviev@mail.ru

Для ссылки: Козловская НЛ, Соловьев СК, Асеева ЕА и др. Обновленные рекомендации EULAR/ERA-EDTA 2019 г. по терапии волчаночного нефрита. Комментарии экспертов. Часть I. Современная ревматология. 2020;14(4):7–15. DOI: 10.14412/1996-7012-2020-4-7-15

The 2019 updated EULAR/ERA-EDTA guidelines for the management of lupus nephritis.

Expert comments. Part I

**Kozlovskaya N.L.^{1,2}, Solovyev S.K.³, Aseeva E.A.³, Popkova T.V.³, Panafidina T.A.³,
Nasonov E.L.^{3,4}, Lila A.M.^{3,5}, Mesnyankina A.A.³, Nikishina N.Yu.³**

¹Peoples' Friendship University of Russia, Moscow; ²A.K. Eramishantsev City Clinical Hospital, Moscow Healthcare Department, Moscow; ³V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow; ⁴Department of Rheumatology, Institute of Professional Education, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow; ⁵Department of Rheumatology, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Moscow

¹6, Miklukho-Maklai St., Moscow 117198, Russia; ²15, Lenskaya St., Moscow 129327, Russia;

³34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia; ⁴8, Trubetskaya St., Build. 2, Moscow 119991, Russia;

⁵1/2, Barrikadnaya St., Build. 1, Moscow 125993, Russia

The paper presents the main provisions of the 2019 updated European League Against Rheumatism (EULAR)/European Renal Association (ERA) – European Dialysis and Transplant Association (EDTA) guidelines for the management of lupus nephritis. It discusses the technology of preparing recommendations by an international group of rheumatologists, nephrologists, morphologists, and pediatricians. The main part contains recommendations on the use of induction and maintenance therapy with immunosuppressants, glucocorticoids, and biological agents. The issues relating to the management of pregnant patients with end-stage renal failure are considered.

Keywords: systemic lupus erythematosus; lupus nephritis; clinical guidelines.

Contact: Sergei Konstantinovich Solovyev; sksoloviev@mail.ru

For reference: Kozlovskaya NL, Solovyev SK, Aseeva EA, et al. The 2019 updated EULAR/ERA-EDTA guidelines for the management of lupus nephritis. Expert comments. Part I. Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal. 2020;14(4):7–15. DOI: 10.14412/1996-7012-2020-4-7-15

До настоящего времени поражение почек у больных системной красной волчанкой (СКВ) остается одной из наиболее значимых терапевтических проблем. Волчаночный нефрит (ВН) встречается у 20–60% больных СКВ и в значительной степени определяет тяжелое течение и неблагоприятный жизненный прогноз [1–5].

Главная цель лечения ВН – замедлить прогрессирование хронической болезни почек (ХБП) и предотвратить развитие терминальной почечной недостаточности (ТПН). Для достижения этой цели были разработаны стратегии инициальной (индуциционной) и поддерживающей терапии, включающие применение массивных доз глюкокортикоидов (ГК), циклофосфана (ЦФ), микофенолата мофетила (ММФ) и при отсутствии эффекта – ритуксимаба (РТМ) [5–8]. Индуциционная фаза лечения обычно длится 3–6 мес, в ряде случаев – до 12 мес, после чего следует продолжительная, но менее интенсивная поддерживающая фаза, которая может занимать несколько лет. Остается нерешенным вопрос об отмене терапии поддерживающей фазы, частичный ответ на который может дать повторная биопсия почки [9], в то же время результаты рандомизированного контролируемого исследования (РКИ), посвященного этой проблеме, пока не опубликованы (Clinicaltrials.gov: NCT01946880).

До 2019 г. основным руководством по лечению ВН были рекомендации EULAR/ERA–EDTA (European League Against Rheumatism and European Renal Association – European Dialysis and Transplant Association) 2012 г. [10]. За прошедшие 7 лет было накоплено много данных, которые включают использование ингибиторов кальциневрина (ИК) и мультитаргетную терапию, мониторинг заболевания и новые цели лечения. В связи с этим комитетом EULAR были подготовлены обновленные рекомендации по тактике ведения ВН [11]. В мультидисциплинарный комитет вошли: 11 ревматологов, 11 нефрологов, 1 патолого-анатом, специализирующийся на заболеваниях почек, 1 педиатр-ревматолог, 1 педиатр-нефролог, 1 парамедик и 2 представителя пациентской организации. Комитет EULAR следовал стандартным процедурам по оценке рекомендаций [12, 13]: были проведены поиск в PubMed систематических обзоров литературы по данной проблеме, опубликованных с января 2012 по декабрь 2018 г., и оценка отобранных источников (название, резюме статьи и/или полный текст).

В мае 2019 г. на совещании участников комитета рекомендации 2012 г. были заново пересмотрены. Финальные уровень доказательности (УД; диапазон: 1–4) и распределение рекомендаций по рангу (РР; А – наивысший, Д – самый низкий) соответствовали рекомендациям Оксфордского центра по определениям в доказательной медицине. Каждый член комитета определял уровень согласия (УС) для каждого положения по шкале от 0 до 10 (10 – полностью согласен) на основании данных представленных исследований и собственного клинического опыта (см. таблицу).

Обследование пациента с подозрением на ВН

Пациентам с СКВ и любыми признаками поражения почек, включая гематурию, цилиндроурию, протеинурию >0,5 г/сут (или отношение альбумин/креатинин мочи – ОАКМ >500 мг/г), необъяснимое снижение скорости клубковой фильтрации (СКФ), показано проведение био-

псии почки. Следует иметь в виду, что даже незначительные клинические проявления (например, изолированная субнефротическая протеинурия) могут быть связаны с активным гистологическим процессом, а у пациентов, получающих антикоагулянты, повышен риск кровотечения. Всем пациентам с СКВ, но особенно тем, у кого подозревается поражение почек, показано определение антител к фосфолипидам (АФЛ), поскольку почечная тромботическая микроангиопатия (ТМА) как проявление антифосфолипидного синдрома (АФС) играет важную роль в оценке прогноза, ускоряя темп прогрессирования ХБП. Нужно также уточнить уровень антител к двуспиральной ДНК (дсДНК), антител к компоненту комплемента C1q (когда это необходимо и возможно) совместно с определением компонентов комплемента C3 и C4.

Комментарий экспертов

Чреспоожная биопсия почки должна осуществляться в условиях малой операционной, только специалистом (уролог, хирург), имеющим опыт проведения подобных процедур, с обязательным контролем с помощью УЗИ во время и через 2 и 10 ч после процедуры.

Патоморфологическая оценка биопсии почки

Морфологическая оценка биоптата проводится согласно классификации ВН Международного общества нефрологов / Международного общества почечных патологов (International Society of Nephrology / Renal Pathology Society, ISN/RPS) 2003 г. [14]. Следует иметь в виду, что ТМА (выявляемая примерно в 25% биоптатов), интерстициальный фиброз и атрофия канальцев ассоциированы с неблагоприятным прогнозом [15, 16].

Комментарии экспертов

Классификация ВН ISN/RPS 2003 г., безусловно, является «золотым стандартом» оценки гистологических изменений при ВН. Однако эта классификация сегодня уже не вполне удовлетворяет требованиям клиницистов, поскольку не включает морфологические феномены, ранее не привлекавшие внимание: ТМА, волчаночную подоцитопатию, васкулит или васкулопатию, часто сочетающиеся с III или IV классами ВН. В настоящее время идет работа по внесению изменений в классификацию ISN/RPS 2003 г. Следует помнить, что для получения адекватного заключения биоптат должен содержать достаточное количество клубочков (≥ 10) и хотя бы одну артерию. Обязательно проводится световая и иммунофлюоресцентная микроскопия. Результаты исследования должны оцениваться морфологом, имеющим опыт работы с материалом пункционных биопсий почек.

Показания для иммуносупрессивной терапии (ИСТ) при ВН

ИСТ рекомендована при ВН III и IV классов, независимо от наличия или отсутствия гистологических признаков хронизации. При «чистом» ВН V класса показанием для ИСТ является массивная протеинурия (нефротического уровня) или персистирование протеинурии >1 г/сут, сохраняющейся, несмотря на применение препаратов, блокирующих ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (РААС), по крайней мере в течение 3 мес. ВН II класса обычно не требует специфической ИСТ, но, поскольку возможна его трансформация в более агрессивный класс, важно помнить о проведении повторной нефробиопсии при персистировании значительной протеинурии.

Иерархические принципы и рекомендации по ведению пациентов с ВН
Hierarchical principles and guidelines for the management of patients with LN

Основные принципы

Поражение почек при СКВ – основная причина, определяющая характер течения заболевания и смертность от него, что ведет к высоким медицинским и социальным расходам. Наилучшим при данном состоянии является междисциплинарный подход, при котором решения принимают совместно врач и пациент.

Цели терапии включают: увеличение продолжительности жизни пациента, длительное сохранение функции почек, профилактику обострений, профилактику повреждения органов, терапию сопутствующих заболеваний и улучшение качества жизни, сниженного вследствие заболевания.

Лечение активной фазы ВН складывается из интенсивной ИСТ для подавления активности заболевания и последующего длительного периода менее интенсивной терапии, что обеспечивает снижение активности ВН и предотвращение рецидивов.

Рекомендация/положение	УС/РР	УД, М (i)
1. Обследование пациента с подозрением на ВН		
1.1. Необходимо оценить возможность проведения нефробиопсии при наличии симптомов вовлечения почек, особенно персистирующей протеинурии $\geq 0,5$ г/сут (или ОАКМ ≥ 500 мг/г в утренней порции мочи) и/или необъяснимого снижения СКФ	2b/B 2b/C	9,84 (0,54)
1.2. Биопсия почки является необходимым инструментом, ее диагностическое и прогностическое значение невозможно заменить никакими другими клиническими или лабораторными показателями	2b/B	9,96 (0,20)
2. Морфологическая оценка биопсии почки		
2.1. Рекомендованы использование классификации Международного общества нефрологов/Международного общества почечных патологов (ISN/RPS) 2003 г., с дополнительной оценкой индексов активности и склероза (хронизации), а также оценка тромботических и сосудистых повреждений, связанных с АФС	2a/B 1b/A 2b/C	9,56 (0,94)
3. Показания для ИСТ		
3.1. Иммуносупрессоры, назначаемые в комбинации с ГК, рекомендованы для классов III или III _{A/C} ($\pm V$) и IV _A или IV _{A/C} ($\pm V$)	1a/A	9,96 (0,20)
3.2. У пациентов с ВН V класса ГК и иммуносупрессоры рекомендованы при протеинурии нефротического уровня или при ОАКМ > 1000 мг/т, несмотря на оптимальное использование блокаторов РААС	2b/B 5/D	9,04 (1,80)
4. Терапия ВН у взрослых		
<i>Цели терапии</i>		
4.1. Целями терапии являются сохранение или улучшение функции почек, сопровождающееся снижением протеинурии по крайней мере на 25% к 3-му месяцу, на 50% к 6-му месяцу и целевое ОАКМ < 500 –700 мг/т к 12-му месяцу (<i>полный клинический ответ</i>)	2b/D 2a/B 2a/B	9,60 (0,63)
4.2. Пациентам с протеинурией нефротического уровня в дебюте ВН могут потребоваться дополнительно 6–12 мес для достижения <i>полного клинического ответа</i> ; в этом случае нет необходимости в быстром изменении терапии, если протеинурия уменьшается	2a/C	9,68 (0,68)
<i>Инициальная терапия</i>		
4.3. Пациентам с ВН III или IV $\pm V$ класса показано назначение ММФ (целевые дозы 2–3 г/сут или МК в эквивалентной дозе) или низкие дозы ЦФ в/в (500 мг каждые 2 нед, всего 6 введений) в комбинации с ГК, так как данные сочетания имеют наилучшее соотношение эффективность/токсичность	1a/A 1a/A	9,84 (0,37)
4.4. Комбинация ММФ (целевая доза 1–2 г/сут или МК в эквивалентной дозе) с ИК (особенно ТАК) является альтернативным режимом, особенно у пациентов с протеинурией нефротического уровня	1a/B	9,32 (0,93)
4.5. Пациенты с высоким риском развития почечной недостаточности (сниженная СКФ, гистологически подтвержденное наличие полулуний, фибринOIDного некроза или тяжелого интерстициального воспаления) могут получать терапию в режимах, указанных в пункта 4.3–4.4, но также рекомендовано назначение высоких доз ЦФ (0,5–0,75 г/м ² ежемесячно в течение 6 мес)	2b/B	8,88 (1,56)
4.6. Для снижения кумулятивной дозы ГК рекомендуется использовать в/в пульс-терапию МП (общая доза 500–2500 мг в зависимости от тяжести заболевания) с последующим приемом преднизолона перорально (0,3–0,5 мг/кг/сут) до 4 нед со снижением до $\leq 7,5$ мг/сут к 3–6-му месяцу	1a/B 2b/C	9,48 (0,90)
4.7. В случае «чистого» ВН V класса используется ММФ (целевая доза 2–3 г/сут или МК в эквивалентной дозе) в комбинации с пульс-терапией МП внутривенно (общая доза 500–2500 мг в зависимости от тяжести заболевания) с последующим приемом преднизолона (20 мг/сут со снижением до ≤ 5 мг/сут к 3-му месяцу). Рекомендуется как инициальная терапия, так как данное сочетание имеет наилучшее соотношение эффективность/токсичность	2a/B 2b/C	9,28 (0,96)
4.8. Альтернативные варианты терапии ВН V класса включают:		
ЦФ в/в, или ИК (особенно ТАК) в виде монотерапии, или в комбинации с ММФ/МК, особенно у пациентов с протеинурией нефротического уровня	2b/B 2b/B 1b/B	9,28 (0,92)
4.9. ГКХ следует добавлять к проводимой терапии ВН в дозе ≤ 5 мг/кг/сут с поправкой на СКФ	2a/B 3b/C	9,28 (1,40)
<i>Поддерживающая терапия</i>		
4.10. Если в результате инициальной терапии достигнуто улучшение, в качестве поддерживающей ИСТ рекомендованы ММФ/МК (в дозе 1–2 г/сут), особенно при их использовании в качестве инициальной терапии, или АЗА (2 мг/кг/сут), предпочтительно (если планируется беременность) в комбинации с низкими дозами преднизолона (2,5–5 мг/сут) при необходимости контроля заболевания	1a/A	9,80 (0,49)

Рекомендация/положение	УС/РР	УД, М (i)
4.11. Постепенная отмена терапии (сначала – ГК, затем – иммunoсупрессоры) может быть предпринята после 3–5 лет лечения при наличии <i>полного клинического ответа</i> . ГКХ необходимо принимать длительно	2b/C	9,40 (0,75)
4.12. Продолжение проводимой терапии, ее замена на ИК или добавление ИК (особенно ТАК) может рассматриваться у пациентов с «чистым» V классом ВН. Используются наиболее низкие эффективные дозы после оценки риска нефротоксичности <i>Рефрактерное / не отвечающее на терапию заболевание</i>	2b/B	9,28 (1,15)
4.13. Если целей лечения достичь не удается, рекомендована тщательная оценка возможных причин этого, включая приверженность терапии и применяемые препараты	5/D	9,84 (0,46)
4.14. При активном рефрактерном/резистентном к терапии заболевании лечение может быть изменено на один из альтернативных вариантов, перечисленных выше. Возможно также назначение РТМ (1000 мг в дни 0 и 14)	2b/B–C 2b/C	9,64 (0,62) 9,64
5. Дополнительная терапия		
5.1. Ингибиторы АПФ или блокаторы ангиотензиновых рецепторов рекомендованы для всех пациентов с ОАКМ >500 мг/г или артериальной гипертензией	5/D	9,84 (0,37)
5.2. Статины рекомендованы в зависимости от уровня липидов и при установлении 10-летнего сердечно-сосудистого риска с использованием систематической оценки коронарного риска или других валидированных инструментов	5/D	9,52 (0,75)
5.3. Рекомендованы профилактика повреждений костной ткани (кальций/производные витамина D и/или антирезорбтивные препараты), а также иммунизация инактивированными вакцинами для уменьшения частоты осложнений, связанных как с терапией, так и с самим заболеванием	5/D	9,68 (0,61)
5.4. При положительных тестах на АФЛ (являющихся в соответствии с международным консенсусом классификационным критерием достоверного АФС) и в зависимости от профиля АФЛ можно использовать АСК (80–100 мг/сут) с учетом баланса «польза/риска» развития кровотечения	2a/C	9,28 (1,25)
5.5. Терапию антикоагулянтами следует рассматривать при нефротическом синдроме с уровнем альбумина <20 г/л	5/D	9,76 (0,43)
5.6. БЛМ можно использовать как дополнительный препарат (к уже назначенным) для ускорения снижения дозы ГК, контроля внепочечных проявлений СКВ и уменьшения риска внепочечных обострений	2a/C	8,48 (1,92)
6. Мониторинг и прогноз при ВН		
6.1. Визиты пациента к врачу необходимы каждые 2–4 нед на протяжении первых 2–4 мес после установления диагноза или развития обострения и в дальнейшем – в зависимости от ответа на терапию. Необходим пожизненный мониторинг почечных, внепочечных проявлений и сопутствующих состояний	5/D	9,40 (0,69)
6.2. Если имеет место активный нефрит, при каждом визите следует оценивать: массу тела, АД (включая измерения дома), расчетную СКФ, уровень альбумина, протеинурию (ОАКМ или суточную протеинурию), эритроцитурию или осадок мочи и общий анализ крови. Менее часто анализы можно выполнять при стабильном течении заболевания Периодически необходимо мониторировать уровень С3/С4 и антител к дsДНК	2b/B	9,64 (0,69)
6.3. Повторную биопсию почки необходимо проводить в отдельных случаях: ухудшение почечных показателей, отсутствие ответа на иммunoсупрессивную терапию или ГИБП (в соответствии с перечисленными выше критериями), при обострении, для подтверждения возможной трансформации гистологического класса или изменения индексов активности и хронизации, для получения прогностической информации и выявления другой патологии	2b/C 2b/B	9,84 (0,37)
7. Тактика ведения больных ВН с ТПН		
7.1. У пациентов с СКВ могут использоваться все методы ЗПТ	2b/B	9,96 (0,20)
7.2. Назначение иммunoсупрессоров пациентам с ТПН, находящимся на диализе, показано при наличии экстравенозных проявлений	2b/C	9,76 (0,59)
7.3. Предпочтительным методом ЗПТ является трансплантация почки, которая проводится при отсутствии активности клинических (и в идеале – серологических) внепочечных проявлений по крайней мере в течение 6 мес; исход более благоприятен при пересадке от живого донора и при упреждающей трансплантации	2b/C	9,84 (0,37)
7.4. Уровень АФЛ необходимо определять при подготовке к трансплантации, поскольку наличие АФЛ связано с повышенным риском развития тромботических осложнений в трансплантированной почке	2b/C	9,48 (1,10)
8. АФС и ВН		
8.1. У пациентов с нефропатией, ассоциированной с АФС, можно применять антитромбоцитарные препараты / антикоагулянты в дополнение к ГКХ	2b/C	9,68 (0,55)
9. ВН и беременность		
9.1. Беременность можно планировать у стабильных пациенток с неактивным ВН. Оптимально ОАКМ должно быть <500 мг/г в течение предшествующих 6 мес, а СКФ составлять >50 мл/мин	1b/A 2b/C	9,56 (0,80)
9.2. Следует проводить разрешенную при беременности терапию ГКХ, преднизолоном, АЗА и/или ИК (особенно ТАК) в безопасных дозах на протяжении всей беременности и периода лактации	1b/B 3b/C	9,76 (0,51)
9.3. ММФ/МК необходимо отменить за 3–6 мес до планируемого зачатия, чтобы убедиться в отсутствии рецидива при использовании альтернативного режима иммunoсупрессии	5/D	9,29 (0,93)
9.4. Для профилактики преэклампсии во время беременности рекомендован прием АСК	2b/C	9,64 (0,62)
9.5. Необходимо оценивать состояние пациенток по крайней мере каждые 4 нед, преимущественно с участием мультидисциплинарной команды в составе акушера-гинеколога и специалиста по основному заболеванию	5/D	9,56 (0,80)
9.6. При гестационном обострении ВН можно проводить терапию перечисленными выше совместимыми препаратами и пульс-терапию МП в/в в зависимости от тяжести обострения	3b/C	9,56 (1,39)

Рекомендация/положение	УС/РР	УД, М (i)
10. Терапия педиатрических пациентов 10.1. У детей ВН чаще развивается в начале заболевания и имеет более тяжелое течение со значительным нарастанием количества повреждений; диагностика, тактика терапии и мониторинг сходны с таковыми у взрослых 10.2. Скоординированная программа передачи детей взрослым специалистам является важным шагом для повышения приверженности назначенной терапии и улучшения долгосрочного прогноза	3b/C 5/D	9,68 (0,68) 9,84 (0,37)

Примечание. МК – микофеноловая кислота; в/в – внутривенно; ТАК – тачролимус; АЗА – азатиоприн; ГКХ – гидроксихлорохин; МП – метилпредназолон; АПФ – ангиотензинпревращающий фермент; АСК – ацетилсалциловая кислота; БЛМ – белимумаб; АД – артериальное давление; ГИБП – генно-инженерные биологические препараты; ТПН – терминальная почечная недостаточность; ЗПТ – заместительная почечная терапия.

Note: МРА – мускопенолиевая кислота; iv – intravenously; ТЛ – тачролимус; АЗА – азатиоприн; ГКХ – гидроксихлорохин; МП – метилпредназолон; АСЕ – ангиотензин-конverting enzyme; АСА – ацетилсалциловая кислота; БЛМ – белимумаб; ВР – blood pressure; ВАс – biological agents; ЕСРФ – end-stage renal failure; РРТ – renal replacement therapy.

Терапия ВН у взрослых

Цели терапии

В отличие от предыдущего варианта рекомендаций, цели терапии в настоящей версии определяются временным, прошедшим после начала лечения. По данным ретроспективного анализа исследований ВН MAINTAIN и Euro-Lupus Nephritis Trails, было установлено, что единственным и наилучшим предиктором долгосрочного исхода почечной патологии (т. е. риска ТПН или удвоения показателя креатинина сыворотки через 10 лет болезни) является значение протеинурии к 12-му месяцу терапии [17–21]. Соответственно, целью терапии и должно стать снижение протеинурии до <0,5–0,7 г/сут к 12-му месяцу (полный клинический ответ), хотя до 50% пациентов, не достигающих этого значения, могут, тем не менее, иметь стабильную функцию почек на протяжении длительного времени [18, 22]. Частичный клинический ответ подразумевает уменьшение протеинурии с нормализацией/стабилизацией СКФ на 3-м месяце терапии и по крайней мере 50% снижение уровня протеинурии к 6-му месяцу [23, 24]. Для пациентов с нефротическим уровнем протеинурии на момент начального визита перечисленные временные промежутки могут быть увеличены на 6–12 мес вследствие более медленного восстановления функции почек [25]. Таким образом, динамика уровня протеинурии является значимым показателем, влияющим на тактику терапии ВН.

Комментарии экспертов

Динамическое мониторирование протеинурии, уровня креатинина сыворотки крови и расчетной СКФ у пациентов с ВН являются простыми и доступными практически для любого медицинского учреждения тестами. Проведение этих тестов до и через 3, 6 и 12 мес после начала лечения позволяет своевременно оценить эффективность терапии и служит основанием для ее коррекции. При этом следует помнить, что пациенты с активным ВН в первые 3 мес лечения нуждаются в более частом контроле перечисленных показателей. Интервалы между визитами в каждом случае необходимо определять индивидуально в зависимости от клинических проявлений в дебюте заболевания.

Инициальная (индукционная) терапия

Основу индукционной терапии ВН составляет применение массивных доз ГК (как в виде инфузий, так и перорально) и ИСТ. По обновленным данным систематических обзоров, ММФ и ЦФ имеют сопоставимую эффективность при ВН III–IV классов [26]. Согласно данным

10-летнего исследования Euro-Lupus Nephritis Trails, высокодозный и низкодозный режимы инфузий ЦФ оказались сопоставимы по эффективности [27, 28]. Таким образом, ММФ и низкодозный режим инфузий ЦФ могут быть в равной степени использованы для терапии ВН в фазе индукции.

Рекомендуемая целевая доза ММФ в настоящее время изменилась и составляет 2–3 г/сут. Дозы могут изменяться в зависимости от переносимости / развития нежелательных явлений, эффективности. Высокие дозы ЦФ внутривенно (0,5–0,75 г/м² ежемесячно в течение 6 мес) могут применяться у пациентов с тяжелым течением ВН – массивной протеинурией с формированием нефротического синдрома, выраженной эритроцитурией, повышенным или нарастающим уровнем креатинина сыворотки крови и снижением СКФ до 80–20 мл/мин, а также неблагоприятными гистологическими (полуулния или некроз в >25% клубочков) прогностическими факторами [29]. Изменения в подходе к назначению ГК в индукционной фазе коснулись доз: так, суммарная доза 6-МП, вводимого в/в, может составлять от 500 до 2500 мг (она варьируется в зависимости от тяжести заболевания), а стартовая доза пероральных ГК – от 0,3 до 0,5 мг/кг/сут, при этом необходимо снизить дозу до <7,5 мг/сут к 3–6 мес.

Особое внимание в рекомендациях уделено применению ИК – ТАК и циклоспорина А (ЦсА) – как в виде монотерапии, так и в комбинации с ММФ. По данным РКИ, включавших 362 пациента из Китая, было показано, что ТАК/ММФ при кратковременном применении может быть более эффективен, чем ЦФ. В фазе II исследований комбинация аналога ЦсА воклоспорина и ММФ показала более высокую частоту полного ответа на 6-м месяце терапии по сравнению с ММФ в виде монотерапии, хотя в группе комбинированного лечения отмечалось больше смертельных исходов и нежелательных явлений [30–35]. Данные ряда метаанализов свидетельствуют о том, что при ВН ИК (в виде монотерапии или как часть мультитаргетной терапии) имеют благоприятное соотношение эффективность/безопасность [36], что послужило основанием для включения в новое положение рекомендаций (4.4) комбинации ММФ с ИК (особенно ТАК) в качестве варианта терапии, главным образом в случае протеинурии нефротического уровня. Однако ИК и мультитаргетный режим не рекомендуются в качестве терапии первой линии ВН до тех пор, пока не будут получены результаты исследований с более длительным периодом наблюдения и данные о почечном исходе – предотвращении почечной недостаточности.

сти. При выборе этого режима терапии необходимо дополнительно принимать во внимание нефротоксичность и другие неблагоприятные реакции ИК.

При «чистом» V классе ВН ММФ рекомендован как средство первой линии в тех же дозах, что и при ВН III и IV классов. ЦФ и ИК (особенно ТАК в качестве монотерапии или в комбинации с ММФ) являются альтернативными вариантами терапии [37]. По аналогии с III и IV классами ВН при V классе ВН РТМ рассматривается как средство терапии при отсутствии ответа.

ГКХ рекомендован всем пациентам с ВН, не имеющим противопоказаний. При использовании ГКХ отмечается снижение риска обострений ВН, развития терминальной ХПН и смерти [38–42]. Учитывая токсичность ГКХ в отношении сетчатки, больного должен регулярно осматривать офтальмолог (после 5 лет приема ГКХ и далее – ежегодно или каждый год с момента начала его приема при наличии факторов риска), а ежедневная доза ГКХ не должна превышать 5 мг/кг/сут [43]. Изменение дозы (снижение на 50%) и ежегодный мониторинг состояния органа зрения с момента начала приема препарата необходимы для пациентов с расчетной СКФ <30 мл/мин.

Поддерживающая терапия

ММФ/МК и АЗА остаются препаратами выбора для поддерживающей терапии ВН при адекватном ответе в инициальной фазе терапии. По данным исследования MAINTAIN, оба режима терапии не различались по влиянию на развитие обострений ВН на протяжении 10 лет, в отличие от исследования ALMS, в котором показано превосходство ММФ [18, 44]. Принимая во внимание данные о повышении частоты рецидивов ВН при использовании АЗА после индукционного режима ММФ, рекомендуется после инициальной терапии ММФ продолжать поддерживающую терапию этим же препаратом. После индукции ЦФ могут быть назначены как ММФ, так и АЗА; АЗА предпочтителен при планировании беременности или в случаях, когда высокая стоимость ММФ является препятствием для его назначения. ИК могут применяться у пациентов с V классом ВН в минимальной эффективной дозе, так как постоянное использование этих препаратов повышает риск нежелательных явлений со стороны почек.

Основная часть обострений ВН приходится на первые 5–6 лет терапии [18, 44–47], в связи с чем большинству пациентов рекомендовано не прерывать ИСТ в течение этого времени. Целесообразность снижения доз необходимо рассмотреть у пациента, достигшего полного почечного ответа, причем в первую очередь необходимо снижать дозу ГК. До полной отмены терапии дозу иммуносупрессоров следует уменьшать постепенно. Как длительная терапия, так и длительная ремиссия связаны со уменьшением риска обострений ВН у пациентов, прекративших ИСТ после 6 лет лечения [48]. Следует подчеркнуть, что продолжительность ИСТ определяется индивидуально с учетом длительности и выраженности ответа, сроков ремиссии, активности внепочечных проявлений СКВ и предпочтений пациента [49].

Комментарии экспертов

В реальной клинической практике особенно важной представляется сопоставимая эффективность низкодозового и высокодозового режимов назначения ЦФ в инициальной фазе терапии ВН. При равной эффективности более низкие дозы ЦФ

(ЕВРО-протокол) менее токсичны и, следовательно, более безопасны для пациента. Еще одним важным подходом является возможность применения вариабельных инфузионных доз 6-МП – от 500 до 2500 мг суммарно. Необходимо отметить и другое важное изменение, касающееся терапии ГК, – стремление к минимизации их доз, что достигается меньшей стартовой дозой пероральных ГК (0,3–0,5 мг/кг/сут) и более быстрым темпом снижения, позволяющим достичь дозы ≤7,5 мг/сут к 3–6-му месяцу лечения. Выбор режима дозирования и скорость уменьшения дозы препаратов должны определяться индивидуально в зависимости от клинической и гистологической активности ВН в дебюте заболевания. Так, быстропрогрессирующий ВН может потребовать назначения ранее рекомендованной стандартной дозы ГК 1,0 мг/кг/сут. В фазе поддерживающей терапии следует отдавать предпочтение использованию ММФ, а при планировании беременности – АЗА. Важно помнить, что рекомендуемая в фазе поддержки длительная многолетняя ИСТ существенно улучшает прогноз у пациентов с ВН.

Рефрактерное / не отвечающее на терапию

течение заболевания

Все варианты терапии первой линии, включая ММФ (2–3 г/сут), ЦФ и ИК (особенно ТАК), как в качестве монотерапии, так и в составе мультигеттерной терапии рекомендованы при ВН, не отвечающем на стандартный режим лечения [50–54]. Анти-В-клеточная терапия РТМ (хотя он и применяется не по зарегистрированному показанию) также используется в качестве дополнения к ММФ или ЦФ; полная деплекция В-лимфоцитов является предиктором клинической ремиссии к 76-й неделе терапии РТМ [55–60]. Назначение РТМ способствует уменьшению частоты обострений ВН, и его повторное введение можно рекомендовать для профилактики или терапии рецидива [61, 62]. Хотя формально ВН не является показанием к терапии БЛМ, ретроспективный анализ рандомизированных и наблюдательных исследований подтвердил, что его добавление к стандартной терапии (включая ММФ) приводит к постепенному снижению уровня протеинурии и риска развития рецидивов ВН [63–67]. Важным моментом являются положительные результаты РКИ III фазы, в котором БЛМ применялся дополнительно к стандартной терапии ВН [68]. Публикация этих результатов ожидается. Получены обнадеживающие данные об эффективности комбинации РТМ и БЛМ при рефрактерном ВН [69]. В/в введение высоких доз иммуноглобулина (2 г/кг) может рассматриваться при наличии противопоказаний к повышению доз ГК или иммуносупрессоров, в частности при инфекциях [70], в то время как плазмобмен показан в редких случаях.

Комментарии экспертов

При отсутствии полного или частичного ответа на индукционную терапию ВН в течение 3–6 мес (в зависимости от тяжести заболевания) следует в первую очередь применить алгоритм переключения (switching) используемого иммунодепрессанта на альтернативный режим, например ЦФ на ММФ или наоборот. Если и в этом случае не удается достичь конечного результата, то показано применение РТМ или ИК. При высокой иммунологической активности и резистентности к проводимой терапии может быть полезным применение серии плазмаферезов (с осторожностью у пациентов с гипопротеинемией).

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Bernatsky S, Boivin JF, Joseph L, et al. Mortality in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2006 Aug;54(8):2550-7. doi: 10.1002/art.21955.
- Cervera R, Khamashta MA, Font J, et al. Morbidity and mortality in systemic lupus erythematosus during a 10-year period: a comparison of early and late manifestations in a cohort of 1,000 patients. *Medicine (Baltimore).* 2003 Sep;82(5):299-308. doi: 10.1097/01.md.0000091181.93122.55.
- Seligman VA, Lum RF, Olson JL, et al. Demographic differences in the development of lupus nephritis: a retrospective analysis. *Am J Med.* 2002 Jun 15;112(9):726-9. doi: 10.1016/s0002-9343(02)01118-x.
- Wilhelmsen S, Bajema IM, Bertsas GK, et al. Lupus nephritis management guidelines compared. *Nephrol Dial Transplant.* 2016 Jun; 31(6):904-13. doi: 10.1093/ndt/gfv102. Epub 2015 Apr 28.
- Насонов ЕЛ, редактор. Российские клинические рекомендации. Ревматология. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2017. 464 с. [Nasonov EL, editor. *Rossiiskie klinicheskie rekomendatsii. Revmatologiya* [Russian clinical guidelines. Rheumatology]. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. 464 p.].
- Almaani S, Meara A, Rovin BH. Update on Lupus Nephritis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2017 May 8;12(5):825-835. doi: 10.2215/CJN.05780616. Epub 2016 Nov 7.
- Parikh SV, Rovin BH. Current and Emerging Therapies for Lupus Nephritis. *J Am Soc Nephrol.* 2016 Oct;27(10):2929-39. doi: 10.1681/ASN.2016040415. Epub 2016 Jun 9.
- Tunnicliffe DJ, Palmer SC, Henderson L, et al. Immunosuppressive Treatment for Proliferative Lupus Nephritis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018 Jun 29;6(6):CD002922. doi: 10.1002/14651858.CD002922.pub4.
- Zickert A, Sundelin B, Svenungsson E, Gunnarsson I. Role of early repeated renal biopsies in lupus nephritis. *Lupus Sci Med.* 2014 Aug 6;1(1):e000018. doi: 10.1136/lupus-2014-000018. eCollection 2014.
- Bertsas GK, Tektonidou M, Amoura Z, et al. Joint European League against rheumatism and European renal Association-European dialysis and transplant association (EULAR/ERA-EDTA) recommendations for the management of adult and paediatric lupus nephritis. *Ann Rheum Dis.* 2012 Nov;71(11):1771-82. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-201940. Epub 2012 Jul 31.
- Fanouriakis A, Kostopoulou M, Cheema K, et al. 2019 Update of the Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) recommendations for the management of lupus nephritis. *Ann Rheum Dis.* 2020 Jun;79(6):713-23. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-216924. Epub 2020 Mar 27.
- Van der Heijde D, Aletaha D, Carmona L, et al. 2014 update of the EULAR standardised operating procedures for EULAR-endorsed recommendations. *Ann Rheum Dis.* 2015 Jan; 74(1):8-13. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206350. Epub 2014 Sep 26.
- Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, et al. AGREE II: advancing Guideline development, reporting and evaluation in health care. *CMAJ.* 2010 Dec 14;182(18):E839-42. doi: 10.1503/cmaj.090449. Epub 2010 Jul 5.
- Weening JJ, D'Agati VD, Schwartz MM, et al. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. *Kidney Int.* 2004 Feb;65(2):521-30. doi: 10.1111/j.1523-1755.2004.00443.x.
- Erre GL, Bosincu L, Faedda R, et al. Antiphospholipid syndrome nephropathy (APSN) in patients with lupus nephritis: a retrospective clinical and renal pathology study. *Rheumatol Int.* 2014 Apr;34(4):535-41. doi: 10.1007/s00296-013-2900-3.
- Rijnink EC, Teng YKO, Wilhelmsen S, et al. Clinical and histopathologic characteristics associated with renal outcomes in lupus nephritis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2017 May 8; 12(5):734-43. doi: 10.2215/CJN.10601016. Epub 2017 May 4.
- Dall'Era M, Cisternas MG, Smilek DE, et al. Predictors of long-term renal outcome in lupus nephritis trials: lessons learned from the Euro-Lupus nephritis cohort. *Arthritis Rheumatol.* 2015 May;67(5):1305-13. doi: 10.1002/art.39026.
- Tamirov F, D'Cruz D, Sangle S, et al. Long-term follow-up of the MAINTAIN Nephritis Trial, comparing azathioprine and mycophenolate mofetil as maintenance therapy of lupus nephritis. *Ann Rheum Dis.* 2016 Mar; 75(3):526-31. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206897. Epub 2015 Mar 10.
- Tamirov F, Lauwers BR, Dall'Era M, et al. A proteinuria cut-off level of 0.7 g/day after 12 months of treatment best predicts long-term renal outcome in lupus nephritis: data from the maintain nephritis trial. *Lupus Sci Med.* 2015 Nov 12;2(1):e000123. doi: 10.1136/lupus-2015-000123. eCollection 2015.
- Mackay M, Dall'Era M, Fishbein J, et al. Establishing surrogate kidney end points for lupus nephritis clinical trials: development and validation of a novel approach to predict future kidney outcomes. *Arthritis Rheumatol.* 2019 Mar;71(3):411-19. doi: 10.1002/art.40724. Epub 2019 Feb 1.
- Ugolini-Lopes MR, Seguro LPC, Castro MXF, et al. Early proteinuria response: a valid real-life situation predictor of long-term lupus renal outcome in an ethnically diverse group with severe biopsy-proven nephritis? *Lupus Sci Med.* 2017 Jun 12;4(1):e000213. doi: 10.1136/lupus-2017-000213. eCollection 2017.
- Illei GG, Austin HA, Crane M, et al. Combination therapy with pulse cyclophosphamide plus pulse methylprednisolone improves long-term renal outcome without adding toxicity in patients with lupus nephritis. *Ann Intern Med.* 2001 Aug 21;135(4):248-57. doi: 10.7326/0003-4819-135-4-200108210-00009.
- Dall'Era M, Stone D, Levesque V, et al. Identification of biomarkers that predict response to treatment of lupus nephritis with mycophenolate mofetil or pulse cyclophosphamide. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2011; 63:351-7. 2011 Mar;63(3). doi: 10.1002/acr.20397. Epub 2010 Nov 15.7.
- Dall'Era M, Levesque V, Solomons N, et al. Identification of clinical and serological factors during induction treatment of lupus nephritis that are associated with renal outcome. *Lupus Sci Med.* 2015 May 20;2(1):e000089. doi: 10.1136/lupus-2015-000089. eCollection 2015.
- Touma Z, Urowitz MB, Ibañez D, et al. Time to recovery from proteinuria in patients with lupus nephritis receiving standard treatment. *J Rheumatol.* 2014 Apr;41(4):688-97. doi: 10.3899/jrheum.130005. Epub 2014 Jan 15.
- Tunnicliffe DJ, Palmer SC, Henderson L, et al. Immunosuppressive treatment for proliferative lupus nephritis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018 Jun 29;6(6):CD002922. doi: 10.1002/14651858.CD002922.pub4.
- ACCESS Trial Group. Treatment of lupus nephritis with abatacept: the abatacept and cyclophosphamide combination efficacy and safety study. *Arthritis Rheumatol.* 2014 Nov; 66(11):3096-104. doi: 10.1002/art.38790.
- Mehra S, Usdadiya JB, Jain VK, et al. Comparing the efficacy of low-dose vs high-dose cyclophosphamide regimen as induction therapy in the treatment of proliferative lupus nephritis: a single center study. *Rheumatol Int.* 2018 Apr;38(4):557-68. doi: 10.1007/s00296-018-3995-3. Epub 2018 Feb 15.
- Boumpas DT, Austin HA, Vaughn EM, et al. Controlled trial of pulse methylprednisolone versus two regimens of pulse cyclophosphamide in severe lupus nephritis. *Lancet.* 1992 Sep 26;340(8822):741-5. doi: 10.1016/0140-6736(92)92292-n.
- Rovin BH, Solomons N, Pendergraft WF, et al. A randomized, controlled double-blind study comparing the efficacy and safety of dose-ranging voclosporin with placebo in achieving remission in patients with active lupus nephritis. *Kidney Int.* 2019 Jan;95(1):219-31. doi: 10.1016/j.kint.2018.08.025. Epub 2018 Nov 9.
- Wang S, Li X, Qu L, et al. Tacrolimus versus cyclophosphamide as treatment for diffuse proliferative or membranous lupus nephritis: a non-randomized prospective cohort study. *Lupus.* 2012 Aug;21(9):1025-35. doi: 10.1177/0961203312448105. Epub 2012 May 8.
- Chen W, Tang X, Liu Q, et al. Short-term outcomes of induction therapy with

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ / CLINICAL GUIDELINES

- tacrolimus versus cyclophosphamide for active lupus nephritis: a multicenter randomized clinical trial. *Am J Kidney Dis.* 2018 Jul; 72(1):157. doi: 10.1053/j.ajkd.2018.05.001. Epub 2018 May 16.
33. Choi CB, Won S, Bae SC. Outcomes of multitarget therapy using mycophenolate mofetil and tacrolimus for refractory or relapsing lupus nephritis. *Lupus.* 2018 May; 27(6):1007-11. doi: 10.1177/0961203318758505. Epub 2018 Feb 15.
34. Hannah J, Casian A, D'Cruz D. Tacrolimus use in lupus nephritis: a systematic review and meta-analysis. *Autoimmun Rev.* 2016 Jan; 15(1):93-101. doi: 10.1016/j.autrev.2015.09.006. Epub 2015 Sep 30.
35. Liu Z, Zhang H, Liu Z, et al. Multitarget therapy for induction treatment of lupus nephritis: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2015 Jan 6; 162(1):18-26. doi: 10.7326/M14-1030.
36. Palmer SC, Tunnicliffe DJ, Singh-Grewal D, et al. Induction and Maintenance Immunosuppression Treatment of Proliferative Lupus Nephritis: A Network Meta-analysis of Randomized Trials. *Am J Kidney Dis.* 2017 Sep; 70(3):324-36. doi: 10.1053/j.ajkd.2016.12.008. Epub 2017 Feb 21.
37. Yap DYH, Yu X, Chen XM, et al. Pilot 24 month study to compare mycophenolate mofetil and tacrolimus in the treatment of membranous lupus nephritis with nephrotic syndrome. *Nephrology (Carlton).* 2012 May; 17(4):352-7. doi: 10.1111/j.1440-1797.2012.01574.x.
38. Pokroy-Shapira E, Gelernter I, Molad Y. Evolution of chronic kidney disease in patients with systemic lupus erythematosus over a long-period follow-up: a single-center inception cohort study. *Clin Rheumatol.* 2014 May; 33(5):649-57. doi: 10.1007/s10067-014-2527-0. Epub 2014 Feb 19.
39. Cunha C, Alexander S, Ashby D, et al. Hydroxychloroquine blood concentration in lupus nephritis: a determinant of disease outcome? *Nephrol Dial Transplant.* 2018 Sep 1; 33(9):1604-10. doi: 10.1093/ndt/gfx318.
40. Moroni G, Gallelli B, Quaglini S, et al. Withdrawal of therapy in patients with proliferative lupus nephritis: long-term follow-up. *Nephrol Dial Transplant.* 2006 Jun; 21(6):1541-8. doi: 10.1093/ndt/gfk073. Epub 2006 Feb 2.
41. Mok CC, Tse SM, Chan KL, et al. Effect of immunosuppressive therapies on survival of systemic lupus erythematosus: a propensity score analysis of a longitudinal cohort. *Lupus.* 2018 Apr; 27(5):722-7. doi: 10.1177/0961203317739129. Epub 2017 Oct 31.
42. Pakchotanon R, Gladman DD, Su J, et al. Sustained complete renal remission is a predictor of reduced mortality, chronic kidney disease and end-stage renal disease in lupus nephritis. *Lupus.* 2018 Mar; 27(3):468-74. doi: 10.1177/0961203317726376. Epub 2017 Aug 31.
43. Marmor MF, Kellner U, Lai TYY, et al. Recommendations on screening for chloroquine and hydroxychloroquine retinopathy (2016 revision). *Ophthalmology.* 2016 Jun; 123(6):1386-94. doi: 10.1016/j.ophtha.2016.01.058. Epub 2016 Mar 16.
44. Arends S, Grootenhuis C, Derkens RH, et al. Long-term follow-up of a randomised controlled trial of azathioprine/methylprednisolone versus cyclophosphamide in patients with proliferative lupus nephritis. *Ann Rheum Dis.* 2012 Jun; 71(6):966-73. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200384. Epub 2011 Nov 29.
45. Yap DYH, Tang C, Ma MKM, et al. Longterm data on disease flares in patients with proliferative lupus nephritis in recent years. *J Rheumatol.* 2017 Sep; 44(9):1375-83. doi: 10.3899/jrheum.170226. Epub 2017 Jul 1.
46. Moroni G, Quaglini S, Gravellone L, et al. Membranous nephropathy in systemic lupus erythematosus: long-term outcome and prognostic factors of 103 patients. *Semin Arthritis Rheum.* 2012 Apr; 41(5):642-51. doi: 10.1016/j.semarthrit.2011.08.002. Epub 2012 Jan 28.
47. Fernandes das Neves M, Irlapati RVP, Isenberg D. Assessment of long-term remission in lupus nephritis patients: a retrospective analysis over 30 years. *Rheumatology (Oxford).* 2015 Aug; 54(8):1403-7. doi: 10.1093/rheumatology/kev003. Epub 2015 Feb 27.
48. Moroni G, Longhi S, Giglio E, et al. What happens after complete withdrawal of therapy in patients with lupus nephritis. *Clin Exp Rheumatol.* Jul-Aug 2013; 31(4 Suppl 78):S75-81. Epub 2013 Oct 4.
49. Moroni G, Gatto M, Raffiotta F, et al. Can we withdraw immunosuppressants in patients with lupus nephritis in remission? An expert debate. *Autoimmun Rev.* 2018 Jan; 17(1):11-8. doi: 10.1016/j.autrev.2017.11.003. Epub 2017 Nov 3.
50. Rivera F, Merida E, Illescas ML, et al. Mycophenolate in refractory and relapsing lupus nephritis. *Am J Nephrol.* 2014; 40(2):105-12. doi: 10.1159/000365256. Epub 2014 Jul 30.
51. Kasitanon N, Boripatkosol P, Louthrenoo W. Response to combination of mycophenolate mofetil, cyclosporin A and corticosteroid treatment in lupus nephritis patients with persistent proteinuria. *Int J Rheum Dis.* 2018 Jan; 21(1):200-7. doi: 10.1111/1756-185X.13152. Epub 2017 Sep 13.
52. Mok CC, To CH, Yu KL, et al. Combined low-dose mycophenolate mofetil and tacrolimus for lupus nephritis with suboptimal response to standard therapy: a 12-month prospective study. *Lupus.* 2013 Oct; 22(11):1135-41. doi: 10.1177/0961203313502864. Epub 2013 Aug 30.
53. Sheikholeslami M, Hajjalilo M, Rasi Hashemi SS, et al. Low dose cyclosporine A in the treatment of resistant proliferative lupus nephritis. *Mod Rheumatol.* 2018 May; 28(3):523-29. doi: 10.1080/14397595.2017.1352479. Epub 2017 Jul 28.
54. Fei Y, Wu Q, Zhang W, et al. Low-dose tacrolimus in treating lupus nephritis refractory to cyclophosphamide: a prospective cohort study. *Clin Exp Rheumatol.* Jan-Feb 2013; 31(1):62-8. Epub 2012 Aug 30.
55. Alshaiki F, Obaid E, Almuallim A, et al. Outcomes of rituximab therapy in refractory lupus: a meta-analysis. *Eur J Rheumatol.* 2018 Jul; 5(2):118-26. doi: 10.5152/eurrheum.2018.17096. Epub 2018 Feb 13.
56. Weidenbusch M, Römmele C, Schrötle A, et al. Beyond the LUNAR trial. Efficacy of rituximab in refractory lupus nephritis. *Nephrol Dial Transplant.* 2013 Jan; 28(1):106-11. doi: 10.1093/ndt/gfs285. Epub 2012 Jul 1.
57. Davies RJ, Sangle SR, Jordan NP, et al. Rituximab in the treatment of resistant lupus nephritis: therapy failure in rapidly progressive crescentic lupus nephritis. *Lupus.* 2013 May; 22(6):574-82. doi: 10.1177/0961203313483376. Epub 2013 Apr 30.
58. Jonsdottir T, Zickert A, Sundelin B, et al. Long-term follow-up in lupus nephritis patients treated with rituximab – clinical and histopathological response. *Rheumatology (Oxford).* 2013 May; 52(5):847-55. doi: 10.1093/rheumatology/kes348. Epub 2013 Jan 3.
59. Zhang J, Zhao Z, Hu X. Effect of rituximab on serum levels of anti-C1q and anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies in refractory severe lupus nephritis. *Cell Biochem Biophys.* 2015 May; 72(1):197-201. doi: 10.1007/s12013-014-0437-z.
60. Gomez Mendez LM, Cascino MD, Garg J, et al. Peripheral blood B cell depletion after rituximab and complete response in lupus nephritis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2018 Oct 8; 13(10):1502-9. doi: 10.2215/CJN.01070118. Epub 2018 Aug 8.
61. McCarthy EM, Sutton E, Nesbit S, et al. Short-term efficacy and safety of rituximab therapy in refractory systemic lupus erythematosus: results from the British Isles lupus assessment group biologics register. *Rheumatology (Oxford).* 2018 Mar 1; 57(3):470-79. doi: 10.1093/rheumatology/kex395.
62. Fernandez-Nebro A, de la Fuente JLM, Carreno L, et al. Multicenter longitudinal study of B-lymphocyte depletion in refractory systemic lupus erythematosus: the LESIMAB study. *Lupus.* 2012 Sep; 21(10):1063-76. doi: 10.1177/0961203312446627. Epub 2012 Jul 11.
63. Dooley MA, Houssiau F, Aranow C, et al. Effect of belimumab treatment on renal outcomes: results from the phase 3 belimumab clinical trials in patients with SLE. *Lupus.* 2013 Jan; 22(1):63-72. doi: 10.1177/0961203312465781.
64. Stohl W, Schwarting A, Okada M, et al. Efficacy and safety of subcutaneous belimumab in systemic lupus erythematosus: a Fifty-Two-Week randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Arthritis Rheumatol.* 2017 May; 69(5):1016-27. doi: 10.1002/art.40049. Epub 2017 Apr 7.

65. Iaccarino L, Bettio S, Reggia R, et al. Effects of belimumab on flare rate and expected damage progression in patients with active systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2017 Jan;69(1):115-23. doi: 10.1002/acr.22971. Epub 2016 Nov 18.
66. Sciascia S, Radin M, Yazdany J, et al. Efficacy of belimumab on renal outcomes in patients with systemic lupus erythematosus: a systematic review. *Autoimmun Rev*. 2017 Mar;16(3):287-293. doi: 10.1016/j.autrev.2017.01.010. Epub 2017 Jan 29.
67. Parodis I, Sjöwall C, Jönsen A, et al. Smoking and pre-existing organ damage reduce the efficacy of belimumab in systemic lupus erythematosus. *Autoimmun Rev*. 2017 Apr; 16(4):343-51. doi: 10.1016/j.autrev.2017.02.005. Epub 2017 Feb 13.
68. GSK. <https://www.gsk.com/en-gb/media/press-releases/gsk-announces-positive-headline-results-in-phase-3-study-of-benlysta-in-patients-with-lupus-nephritis/>
69. Kraaij T, Kamerling SWA, de Rooij ENM, et al. The NET-effect of combining rituximab with belimumab in severe systemic lupus erythematosus. *J Autoimmun*. 2018 Jul; 91:45-54. doi: 10.1016/j.jaut.2018.03.003. Epub 2018 Apr 7.
70. Sakthiswary R, D'Cruz D. Intravenous immunoglobulin in the therapeutic armamentarium of systemic lupus erythematosus: a systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2014 Oct;93(16):e86. doi: 10.1097/MD.0000000000000086.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

2.07.2020/15.09.2020/23.09.2020

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья подготовлена в рамках научной темы № 0514-2019-0013 «Мультимодальные подходы выбора инновационной терапии системных заболеваний соединительной ткани» (AAAA-A19-119021190145-2).

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

The article has been prepared under science topic № 0514-2019-0013 «Multimodal approaches to choosing innovative therapy for systemic connective tissue diseases» (AAAA-A19-119021190145-2).

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.

Козловская Н.Л. <https://orcid.org/0000-0002-4275-0315>
 Соловьев С.К. <https://orcid.org/0000-0002-5206-1732>
 Асеева Е.А. <https://orcid.org/0000-0002-1663-7810>
 Попкова Т.В. <https://orcid.org/0000-0001-5793-4689>
 Панафицина Т.А. <https://orcid.org/0000-0003-1053-6952>
 Насонов Е.Л. <https://orcid.org/0000-0002-1598-8360>
 Лила А.М. <https://orcid.org/0000-0002-6068-3080>
 Меснянкина А.А. <https://orcid.org/0000-0001-5411-7317>
 Никишина Н.Ю. <https://orcid.org/0000-0002-4160-7218>

Инвазивный аспергиллез у взрослых пациентов с ревматическими заболеваниями

Мазуров В.И.^{1,4}, Лила А.М.^{2,3}, Шадривова О.В.¹, Тонкошкур М.С.¹, Шостак М.С.¹,
Мартынова Л.В.¹, Инамова О.В.^{1,4}, Петрова М.С.^{1,4}, Фонтуренко А.Ю.⁴,
Десятик Е.А.¹, Борзова Ю.В.¹, Мелехина Ю.Э.¹, Богомолова И.С.¹,
Игнатьева С.М.¹, Климко Н.Н.¹

¹ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова»

Минздрава России, Санкт-Петербург; ²ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва; ³кафедра ревматологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва; ⁴Санкт-Петербургское ГБУЗ «Клиническая ревматологическая больница № 25», Санкт-Петербург

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

³Россия, 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1;

⁴Россия, 190068, Санкт-Петербург, ул. Большая Подъяческая, 30

Цель исследования – изучение факторов риска развития, этиологии, особенностей клинических проявлений и эффективности лечения инвазивного аспергиллеза (ИА) у пациентов с ревматическими заболеваниями (РЗ).

Пациенты и методы. Проведено первое исследование «доказанного» и «вероятного» (EORTC/MSGERC, 2019) ИА у 18 пациентов с РЗ, которые составили 3% всех взрослых больных ИА ($n=699$), включенных в регистр, созданный на базе кафедры клинической микологии, аллергологии и иммунологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» (1998–2020 гг.) – 1-я группа. В этой группе было 56% женщин, медиана возраста – 59 [21; 75] лет. Во 2-ю группу (группу сравнения) вошли 610 взрослых пациентов с гематологическими заболеваниями, страдающих ИА (медиана возраста – 45 [18; 79] лет, женщины – 42%). Для изучения факторов риска ИА у пациентов с РЗ было проведено проспективное исследование случай-контроль, в которое включили 36 взрослых пациентов с РЗ без ИА (медиана возраста – 58 [18; 79] лет, женщины – 61%) – контрольная группа.

Результаты и обсуждение. Установлено, что у пациентов с РЗ ИА чаще развивается на фоне васкулитов, ассоциированных с антителами к антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (гранулематоз с полиангитом и микроскопический полиангит), и системной красной волчанки (соответственно в 50 и 16% случаев). Впервые было показано, что вероятность возникновения ИА у пациентов с РЗ повышается при длительной (медиана – 14 дней) лимфоцитопении на фоне лечения РЗ (отношение шансов 13,0; 95% доверительный интервал 3,3–50,3). Основными возбудителями ИА были *A. fumigatus* (50% случаев) и *A. niger* (29%). В 1-й группе ИА протекал более тяжело, чем во 2-й: в отделениях реанимации и интенсивной терапии находились 44 и 18% больных соответственно ($p=0,01$). В 1-й группе чаще, чем во 2-й, отмечались дыхательная недостаточность (61 и 37% соответственно; $p=0,03$), кровохарканье (28 и 7%; $p=0,0001$), боль в грудной клетке (17 и 7%; $p=0,04$), поражение сердца (11 и 1%; $p=0,0001$), реже – лихорадка (67 и 85%; $p=0,01$). Основной локализацией ИА были легкие (у 83% больных), характерный признак, определяемый при компьютерной томографии (КТ), – наличие полостей деструкции (44% случаев). Антифунгальную терапию получали 89% больных 1-й группы, общая выживаемость в течение 12 нед составила 69%.

Заключение. У пациентов с РЗ сложно провести дифференциальную диагностику между прогрессированием основного заболевания, неблагоприятными реакциями лекарственной терапии, инфекционным осложнением или комбинацией этих нарушений из-за сходства их клинических проявлений. При развитии длительной лимфоцитопении на фоне комплексной терапии у пациентов с РЗ, имеющих инфекционный синдром и дыхательную недостаточность, следует заподозрить ИА и провести обследование: КТ легких, бронхоскопию и микологическое исследование материала, полученного при бронхоальвеолярном лаваже.

Ключевые слова: инвазивный аспергиллез; *Aspergillus*; ревматические заболевания; иммуносупрессивная терапия.

Контакты: Ольга Витальевна Шадривова; olshadr@mail.ru

Для ссылки: Мазуров ВИ, Лила АМ, Шадривова ОВ и др. Инвазивный аспергиллез у взрослых пациентов с ревматическими заболеваниями. Современная ревматология. 2020;14(4):16–22. DOI: 10.14412/1996-7012-2020-4-16-22

Invasive aspergillosis in adult patients with rheumatic diseases

Mazurov V.I.^{1,4}, Lila A.M.^{2,3}, Shadrivova O.V.¹, Tonkoshkur M.S.¹, Shostak M.S.¹,
Martynova L.V.¹, Inamova O.V.^{1,4}, Petrova M.S.^{1,4}, Fonturenko A.Yu.⁴, Desyatik E.A.¹,
Borzova Yu.V.¹, Melekhina Yu.E.¹, Bogomolova I.S.¹, Ignatyeva S.M.¹, Klimko N.N.¹

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ / ORIGINAL INVESTIGATIONS

¹I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg;

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

⁴Clinical Rheumatology Hospital Twenty-Five, Saint Petersburg

¹41, Kirochnaya St., Saint Petersburg 191015, Russia; ²34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia;

³2/1, Barrikadnaya St., Build. 1, Moscow 125993, Russia;

⁴30, Bolshaya Pod'yacheskaya St., Saint Petersburg 190068, Russia

Objective: to study risk factors for invasive aspergillosis (IA), its etiology, clinical manifestations, and treatment efficiency in patients with rheumatic diseases (RD).

Patients and methods. The first study of proven and probable IA (EORTC/MSGERC, 2019) was conducted in 18 patients with RD, who accounted for 3% of all adult IA patients ($n=699$) included in the 1998–2020 registry of the Department of Clinical Mycology, Allergology, and Immunology, I.I. Mechnikov North-Western State Medical University (Group 1). This group comprised 56% women; the median age was 59 [21; 75] years. Group 2 (a comparison group) included 610 adult hematology patients with IA (median age, 45 [18; 79] years; 42% women). A prospective case-control study was conducted to identify risk factors for IA in patients with RD: 36 rheumatic patients without IA (median age, 58 [18–79] years; 61% women) (a control group).

Results and discussion. Patients with RD were found to often develop IA in the presence of anti-neutrophilic cytoplasmic antibody-associated vasculitis (granulomatosis with polyangiitis and microscopic polyangiitis) and systemic lupus erythematosus (50 and 16%, respectively). It was shown for the first time that the likelihood of IA in patients with RD increases with prolonged (median 14 days) lymphocytopenia during RD treatment (odds ratio 13.0; 95% confidence interval, 3.3–50.3). The main causative agents of IA were *A. fumigatus* (50%) and *A. niger* (29%). IA was more severe in Group 1 than in Group 2: in the resuscitation and intensive care units, there were 44 and 18%, respectively ($p=0.01$). Group 1 versus Group 2 more frequently had respiratory failure (61 and 37%, respectively; $p=0.03$), hemoptysis (28 and 7%; $p=0.0001$), chest pain (17 and 7%; $p=0.04$), and cardiac involvement (11 and 1%; $p=0.0001$), and less frequently had fever (67 and 85%; $p=0.01$). The common site of IA was the lung (83%); the characteristic feature detected by computed tomography (CT) is pulmonary cavitation (44%). Antifungal therapy was used in 89% of Group 1 patients; the overall 12-week survival was 69%.

Conclusion. In patients with RD, it is difficult to differentiate between the progression of the underlying disease, adverse drug reactions, infectious complications, or a combination of these disorders due to the similarity of their clinical manifestations. When RD patients with infectious syndrome and respiratory failure develop prolonged lymphocytopenia during combination therapy, AI should be suspected and lung CT, bronchoscopy, and mycological examination of the material obtained by bronchoalveolar lavage be done.

Key words: invasive aspergillosis; *Aspergillus*; rheumatic diseases; immunosuppressive therapy.

Contact: Olga Vitalyevna Shadrivova; olshadr@mail.ru

For reference: Mazurov VI, Lila AM, Shadrivova OV, et al. Invasive aspergillosis in adult patients with rheumatic diseases. Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal. 2020;14(4):16–22. DOI: 10/14412/1996-7012-2020-4-16-22

Инвазивный аспергиллез (ИА) является жизнеугрожающим инфекционным осложнением у иммунокомпромитированных больных, преимущественно с онкогематологической патологией и реципиентов трансплантатов органов и тканей. Однако в настоящее время группа риска развития ИА значительно расширилась за счет других категорий пациентов, в том числе страдающих ревматическими заболеваниями (РЗ) [1]. Вместе с тем публикации, посвященные ИА у больных РЗ, остаются немногочисленными, а в нашей стране отсутствуют. При этом имеющиеся исследования включали анализ инфекционных осложнений или общей группы микозов у данной категории пациентов, а также описания единичных клинических случаев. Мы впервые провели исследование ИА у больных РЗ.

Цель исследования – оценка факторов риска развития, этиологии, особенностей клинических проявлений и эффективности лечения ИА у больных РЗ.

Пациенты и методы. На первом этапе исследования был проведен ретроспективный анализ данных обследования 699 взрослых пациентов из регистра, созданного на базе кафедры клинической микологии, аллергологии и иммунологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» (1998–2020 гг.) и включающего 830 больных, соответствующих критериям «доказанного» и «вероятного» ИА Европейской организа-

ции по исследованию и лечению рака и Консорциума по обучению и исследованиям Группы по изучению микозов (European Organization for Research and Treatment of Cancer / Mycoses Study Group Education and Research Consortium, EORTC/MSGERC) 2019 г., из разных регионов Российской Федерации. В 1-ю (основную) группу вошли 18 пациентов с РЗ и наличием ИА (3% взрослой когорты; медиана возраста – 59 [21; 75] лет, женщины – 56%). Во 2-ю группу (группа сравнения) включено 610 пациентов с гематологическими заболеваниями и наличием ИА (медиана возраста – 45 [18; 79] лет, женщины – 42%).

Помимо демографических показателей, анализировали данные анамнеза пациентов с РЗ, факторы риска развития и этиологию ИА, а также особенности течения и результаты лечения ИА. Для диагностики ИА и оценки эффективности терапии использовали клинические и лабораторные критерии EORTC/MSGERC [2, 3].

Для оценки связи факторов риска с развитием ИА у пациентов с РЗ также проведено исследование по типу случай-контроль, в которое включено 36 пациентов с РЗ без ИА, сходных по демографическим показателям и ревматической патологии (контрольная группа; медиана возраста – 58 [18; 79] лет, женщины – 61%). На 1 пациента основной группы приходилось 2 пациента группы контроля.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ / ORIGINAL INVESTIGATIONS

Полученные медико-биологические данные обрабатывали с помощью пакета программ Statistica for Windows (версия 10.0). Для каждого предполагаемого фактора риска рассчитывали отношение шансов (ОШ) с 95% доверительным интервалом (ДИ). Предполагаемый фактор риска считали значимым при ОШ >1,0.

Клинически значимую нейтропению определяли как количество нейтрофилов в периферической крови <0,5·10⁹/л, лимфоцитопению – как количество лимфоцитов <1,0·10⁹/л.

Инструментальные методы диагностики включали компьютерную томографию (КТ) органов грудной клетки (ОГК) в режиме высокого разрешения, по показаниям – КТ придаточных пазух носа (ППН), органов брюшной полости и забрюшинного пространства, а также биопсию тканей. Всем пациентам с признаками поражения легких проводили фибробронхоскопию с бронхоальвеолярным лаважем (БАЛ). Лабораторная диагностика ИА включала микроскопию и посев материала, полученного при БАЛ, и/или других респираторных биосубстратов, а также тест на галактоманнан. Из образцов биосубстратов (материал БАЛ, мокрота и пр.) готовили препараты в просветляющей жидкости (10% раствор КОН в 10% водном растворе глицерина) с добавлением флюоресцирующего маркера (калькофлуор белый). При просмотре окрашенного препарата в люминесцентном микроскопе отмечали наличие септированных нитей мицелия, ветвящихся под углом 45°. Для получения культуры гриба выполняли посев материала на специализированную среду и инкубировали в течение 10 дней при температуре +28 и +37 °С. Содержание галактоманнана в сыворотке крови и материале БАЛ определяли иммуноферментным методом с использованием специфической диагностической тест-системы Platelia®Aspergillus (Bio-Rad Laboratories, США). При однократном исследовании сыворотки крови или материала БАЛ диагностически значимым считали индекс оптической плотности $\geq 1,0$, при исследовании двух биосубстратов – индекс $\geq 0,7$ в сыворотке крови и $\geq 0,8$ в материале БАЛ.

Поиск публикаций, посвященных ИА у больных с РЗ, проводился в базах данных PubMed, Web of Science и www.aspergillus.org.uk. При поиске информации использовали следующие ключевые слова: *Aspergillus, immunosuppressive therapy, invasive aspergillosis, rheumatic diseases*.

Результаты. Анализ демографических характеристик показал, что больные 1-й группы были старше пациентов 2-й группы: медиана возраста у них составила соответственно 59 [21; 75] и 45 [18; 79] лет ($p=0,005$). В 1-й группе женщин было больше, чем во 2-й – 56 и 42% соответственно ($p=0,04$; табл. 1).

В 1-й группе ИА наиболее часто (50% случаев) развивался на фоне васкулитов, ассоциированных с антинейтропе-

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

Показатель	1-я группа (РЗ + ИА)	2-я группа (гематологическая патология + ИА)	Контрольная группа (РЗ без ИА)
Число пациентов, n	18	610	36
Возраст, годы Ме [25-й; 75-й перцентили]	59 [21; 75]*	45 [18; 79]	58 [18; 79]
Женщины, %	56*	42	61

*Значимые различия показателей между 1-й и 2-й группой ($p<0,05$).

* Significant differences in indicators between Groups 1 and 2 ($p<0,05$).

Таблица 2. РЗ у пациентов 1-й и контрольной групп, n (%)

Table 2. RD in the patients of the first and control groups, n (%)

Заболевание	1-я группа (РЗ + ИА), n=18	Контрольная группа (РЗ без ИА), n=36
АНЦА-ассоциированные васкулиты	9 (50)	18 (50)
СКВ	3 (16)	6 (16)
ХРБС	2 (11)	4 (11)
Вторичный васкулит при ДБСТ	2 (11)	4 (11)
Полимиозит	1 (6)	2 (6)
АС	1 (6)	2 (6)

фильными цитоплазматическими антителами (АНЦА), гранулематоза с полиангииитом и микроскопического полиангииита, реже – на фоне системной красной волчанки (СКВ, 16%), хронической ревматической болезни сердца (ХРБС) с поражением клапанов сердца (11%), вторичного васкулита (при диффузных заболеваниях соединительной ткани, ДБСТ, 11%), полимиозита (6%), а также анкилозирующего спондилита (АС, 6%). В контрольной группе соотношение РЗ было таким же, как в основной (табл. 2).

Среди онкогематологических заболеваний во 2-й группе преобладали острый лейкоз (у 45% больных) и лимфомы (у 34%). Хронический лейкоз выявлен в 9% случаев, множественная миелома – в 7%, миелодиспластический синдром – в 3%, другие гематологические заболевания – в 2%. Такие пациенты получали полихимиотерапию (ПХТ) по протоколам, соответствующим фоновому гематологическому заболеванию. Количество курсов ПХТ варьировалось от 1 до 24 (медиана – 4 курса). На момент развития ИА 239 (40%) пациентов не имели ремиссии основного заболевания.

Для оценки влияния изучаемых факторов риска на развитие ИА рассчитывали ОШ. При сравнении показателей в 1-й группе и группе контроля установлено, что вероятность развития ИА при РЗ была статистически значимо выше при наличии длительной лимфоцитопении на фоне лечения основного заболевания (ОШ 13,0; 95% ДИ 3,3–50,3; $p=0,01$; табл. 3).

При сравнении данных обследования пациентов 1-й и 2-й групп выявлено, что длительная лимфоцитопения перед возникновением ИА была характерна для большинства из них (72 и 65%, медиана – 14 и 12 дней соответственно). Общим фактором риска ИА в обеих группах пациентов было использование системных глюкокортикоидов – ГК (89 и

Таблица 3. Анализ факторов риска развития ИА у пациентов с РЗ, n (%)
Table 3. Analysis of risk factors for IA in patients with RD, n (%)

Фактор риска	1-я группа (РЗ + ИА)	Контрольная группа (РЗ без ИА)	ОШ (95% ДИ)	p
ИСТ	5 (28)	5 (16)	2,3 (0,5–9,6)	0,06
Терапия ГК	16 (89)	29 (80)	1,9 (0,3–10,4)	0,09
Терапия ГИБП	2 (11)	4 (11)	1,1 (0,1–6,7)	
Агранулоцитоз	3 (17)	1 (3)	7,0 (0,6–72,8)	
Лимфоцитопения	13 (72)	6 (17)	13,0 (3,3–50,3)	0,01

69% в 1-й и 2-й группах соответственно), а также иммуносупрессивной терапии – ИСТ (28 и 25%), включавшей метотрексат, азатиоприн, циклофосфамид, миофенолата мофетил и циклоспорин. Генно-инженерные биологические препараты (ГИБП), такие как ингибиторы фактора некроза опухоли α (ФНО α) и ритуксимаб, применялись у 11% пациентов с РЗ. Хотя нейтропения является классическим фактором риска развития ИА для пациентов с РЗ, снижение уровня гранулоцитов у них встречалось значительно реже, чем во 2-й группе (соответственно в 17 и 83% случаев; $p=0,0001$). Дополнительными факторами риска развития ИА у пациентов с РЗ были: острая или хроническая почечная недостаточность (ОПН/ХПН), которая выявлена у 39% больных 1-й группы и лишь у 1% пациентов 2-й группы ($p=0,0008$), декомпенсированный сахарный диабет (17 и 2%; $p=0,004$), предшествующие хирургические вмешательства (17 и 1%; $p=0,001$), а также трансплантация органов, в частности трупной почки у пациентки с АНЦА-ассоциированным васкулитом (6 и 0% соответственно, рис. 1).

Следует отметить, что у пациентов с ХРБС фактором риска развития ИА с поражением миокарда, вероятно, явились протезирование клапанов сердца.

При РЗ ИА отличался более тяжелым течением. Пациенты с РЗ чаще получали лечение в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), чем больные 2-й группы (44 и 18%; $p=0,01$), у них чаще имелись дыхательная недостаточность (61 и 37%; $p=0,03$), кровохарканье (28 и 7%; $p=0,0001$), боль в грудной клетке (17 и 7%; $p=0,04$) и реже – лихорадка (67 и 85%; $p=0,01$ соответственно).

Хотя в обеих группах первичным очагом инфекции в большинстве случаев были легкие, в 1-й группе поражение легких диагностировали реже, чем во 2-й (83 и 98%; $p=0,0001$), но чаще наблюдалось поражение других органов: сердца (11 и 1%; $p=0,0001$) и ППН (6 и 5%). Диссеминация аспергиллезной инфекции с поражением ≥ 2 органов развилась соответственно у 6 и 8% больных.

КТ-признаки при легочной локализации ИА были сходными в обеих группах, однако при РЗ чаще, чем во 2-й группе, выявлялись полости деструкции в легочной ткани (в 44 и 10%; $p=0,0001$; рис. 2, 3), но реже встречался ха-

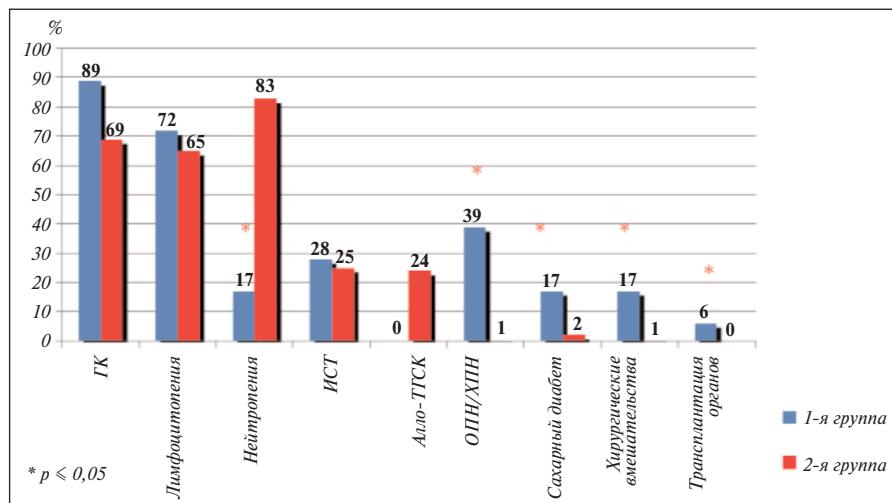


Рис. 1. Факторы риска развития ИА у пациентов 1-й и 2-й групп. Альо-ТГСК – аллотрансплантация гемопоэтических стволовых клеток. * – $p \leq 0,05$

Fig. 1. Risk factors for IA in Groups 1 and 2 patients. Allo-HSCT – allogeneic hematopoietic stem cells transplantation. * $p \leq 0,05$

рактерный для ИА симптом «матового стекла» (в 11 и 28% случаев соответственно), что, вероятно, связано с меньшей частотой агранулоцитоза у пациентов с РЗ.

Тест на галактоманнан в материале БАЛ был положительным у большинства пациентов 1-й и 2-й групп: 89 и 85% соответственно. При лабораторном исследовании в 1-й группе значимо чаще, чем во 2-й, было получено гистологическое подтверждение ИА (в 22 и 7% случаев; $p=0,01$) и выявлен при посеве *Aspergillus spp.* (в 80 и 45% соответственно; $p=0,005$). Основным возбудителем в обеих группах был *A. fumigatus* (в 50 и 43%), реже – *A. niger* (в 29 и 32%; рис. 4) и *A. flavus* (в 14 и 17%), другие *Aspergillus spp.* (в 7 и 6%), ≥ 2 *Aspergillus spp.* (в 14 и 10% случаев соответственно).

Сочетанные микозы в 1-й и 2-й группах развивались в 11 и 12% случаев соответственно, при этом у пациентов с РЗ отмечалось только сочетание ИА и пневмоцистной пневмонии, тогда как у больных с гематологической патологией спектр возбудителей сочетанных микозов был более разнообразен (мукоромицеты – 36%, пневмоциста – 26%, *Candida spp.* – 21%, гиалогифомицеты – 9%, криптококки – 4%, другие микромицеты – 4%).

Антимикотическую терапию получали 89 и 99% пациентов 1-й и 2-й групп соответственно ($p=0,0003$). Основным препаратом у пациентов в обеих группах был вориконазол (у 88 и 80% соответственно), реже применяли амфотерицин В

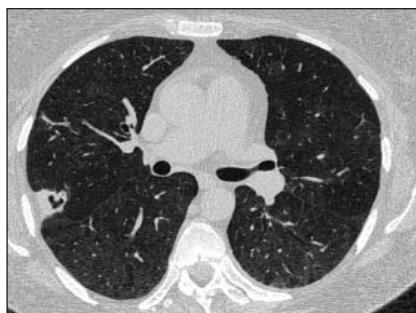


Рис. 2. КТ ОГК у больной ИА на фоне грануломатоза с полиангитом: полость деструкции в S_{II} правого легкого
Fig. 2. Chest CT in a female patient with IA in the presence of granulomatosis with polyangiitis: cavitation in S_{II} of the right lung

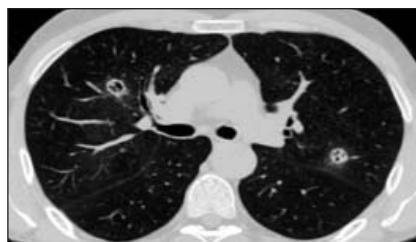


Рис. 3. КТ ОГК у больного ИА на фоне АНЦА-ассоциированного васкулита: двусторонние фокусы инфильтрации с очагами деструкции

Fig. 3. Chest CT in a female patient with IA in the presence of ANCA-associated vasculitis: bilateral infiltration with focal cavitation



Рис. 4. Aspergillus niger, выделенный из материала БАЛ у пациента с АС

Fig. 4. Aspergillus niger isolated from BAL material in a patient with AS

(у 13 и 27%), итраконазол (у 13 и 9%), позаконазол (у 6 и 10%) и комбинации антимикотиков (у 6 и 12%).

Общая выживаемость в течение 12 нед в 1-й группе была ниже, чем во 2-й (69 и 81%), но эти различия не достигали статистической значимости (рис. 5).

Обсуждение. В последние годы ИА все чаще возникает у пациентов без гематологических заболеваний. Так, в группы риска развития ИА входят пациенты с хронической обструктивной болезнью легких, требующие терапии системными ГК, с аутоиммунными заболеваниями, солидными опухолями, ВИЧ, а также находящиеся в ОРИТ, в том числе больные тяжелым гриппом и COVID-19 [4, 5]. Согласно данным исследования F. Taccone и соавт. [1], распространенность ИА в ОРИТ составила 9,4% (ДИ 5,61–13,11). В нашем исследовании 44% больных с РЗ находились в ОРИТ в период лечения ИА. При этом пациенты с РЗ зачастую не имеют классических факторов риска, что наряду с отсутствием характерных клинических симптомов затрудняет раннюю диагностику ИА и увеличивает показатели летальности [1, 6].

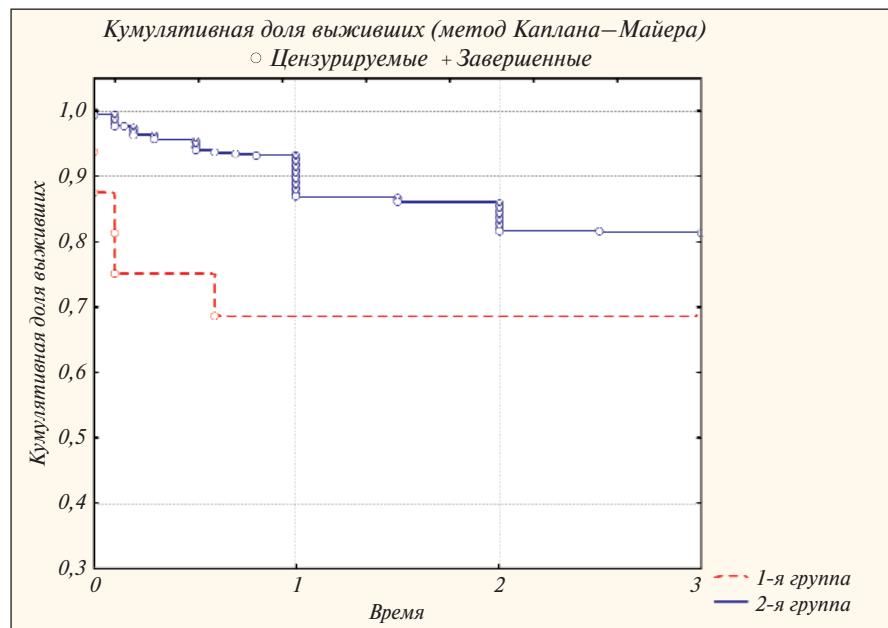


Рис. 5. Общая 12-недельная выживаемость больных ИА в исследуемых группах
Fig. 5. Overall 12-week survival in patients with IA in the examined groups

Инфекционные осложнения до сих пор остаются одной из основных причин летальности пациентов с иммунновоспалительными РЗ [7], что, вероятно, связано как с иммунной дисрегуляцией, так и проводимой иммуносупрессивной терапией. Одной из причин развития инфекций у больных с РЗ являются нарушения в системе комплемента. Так, дефицит факторов комплемента, хорошо изученный при СКВ, тесно связан с повышенной восприимчивостью к инфекции инкапсулированными бактериями (*Streptococcus pneumoniae* и *Neisseria meningitidis*) [8]. Дефицит рецепторов к комплементу на фагоцитирующих клетках приводит к нарушению комплементзависимого киллинга микроорганизмов. Другим известным иммунологическим нарушением является изменение гомеостаза Т-лимфоцитов с их олигоклональной экспансией и глобальным сокращением широкого диапазона Т-клеточных рецепторов, что сопровождается серьезным уменьшением пула Т-клеток, функционально доступного для реакции против чужеродных антигенов [7].

Известно, что применение ГК, иммуносупрессивных препаратов и ГИБП, особенно при их сочетании, увеличивает риск инфицирования условно-патогенными микроорганизмами, такими как *Mycobacterium spp.*, *Pneumocystis jirovecii*, *Nocardia spp.*, а также *Aspergillus spp.* [9]. ГК оказывают противовоспалительное и иммуносупрессивное действие, подавляя функцию фагоцитов и клеточно-опосредованного иммунного ответа, что значительно увеличивает риск развития инфекций [10]. По данным M. Di Franco и соавт. [7], в когорте пациентов с ревматоидным артритом использование преднизолона являлось значимым независимым предиктором госпитализаций по поводу внебольничной пневмонии. Авторы сообщают, что инвазивные микозы были причиной госпитализации у 0,6–3,2% больных СКВ, при этом микотические инфекции характеризовались тяжелым течением и вы-

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ / ORIGINAL INVESTIGATIONS

сокой летальностью, достигавшей 25–70%. В исследований M. Lao и соавт. [11] установлена связь возникновения инфекционных осложнений с высокой активностью СКВ и использованием иммуносупрессоров, особенно высоких доз ГК, азатиоприна, циклофосфамида и миофенолата мофетила. При этом ИА с поражением легких занимал первое место по частоте микотических осложнений наряду с криптокковым менингитом. В нашем исследовании пациенты с РЗ использовали ГК в 89% случаев, а другие иммуносупрессоры – в 28%.

Включение ГИБП в комплексную терапию иммуновоспалительных РЗ может сопровождаться увеличением риска возникновения оппортунистических инфекций, в том числе грибковых [12]. При анализе различных исследований M.R. Davis и соавт. [12] установили, что частота развития ИА у пациентов, получающих ингибиторы ФНО α , варьируется от 6,19 до 8,63 случая на 100 тыс. населения. Известно, что ингибиторы ФНО α оказывают выраженный противовоспалительный эффект за счет подавления синтеза и секреции ряда цитокинов. Одновременно развивается апоптоз иммунных клеток, экспрессирующих рецепторы к ФНО α , нарушаются функциональная активность нейтрофилов и миграция моноцитов в очаг воспаления, снижая способность к формированию гранулем. В результате этих изменений неадекватный иммунный ответ на грибковые патогены не позволяет удержать инфекцию в месте ее внедрения и предотвратить диссеминацию [7, 12, 13].

В настоящее время для лечения системных РЗ широко используется ритуксимаб – моноклональное антитело к CD20-лимфоцитам. Глубокое истощение популяций В-клеток и угнетение их антигенпрезентирующей функции на фоне терапии ритуксимабом нарушает способность макроорганизма развивать гуморальный ответ на новые антигены. Как показывают исследования, нейтропения и гипогаммаглобулинемия, часто возникающие при повторных введениях ритуксимаба, коррелировали с увеличением у больных с РЗ как общей частоты инфекций, так и ИА [14].

Известно, что число ГИБП, применяемых для лечения иммуновоспалительных РЗ, неуклонно растет, многие препараты находятся в стадии разработки, в связи с этим стоит ожидать нарастания числа случаев ИА у данной категории больных. Согласно последним международным рекомендациям, пациенты, получающие ингибиторы ФНО α , базиликсимаб, даклизумаб, алемтузумаб, ритуксимаб и абатацепт, отнесены к группе риска развития ИА, в связи с чем необходимо предусмотреть у них возможность проведения первичной антрафунгальной профилактики [4].

Еще одним доказанным фактором риска развития ИА является лимфоцитопения [3]. Снижение количества лимфоцитов может быть связано как с применением препаратов, угнетающих Т-клеточное звено иммунитета, так и с течением иммуновоспалительного РЗ. Например, у пациентов с СКВ риск развития инвазивных грибковых инфекций увеличивался в 2,65 раза при наличии лимфоцитопении [11]. Эти данные подтверждаются и результатами нашего исследования, в котором лимфоцитопения выявлена у 72% больных 1-й группы. Кроме того, при сравнении с группой контроля мы установили, что вероятность развития ИА у пациентов с РЗ статистически значимо выше при наличии длительной (медиана – 14 дней) лимфоцитопении (ОШ 13,0; 95% ДИ 3,3–50,3; $p=0,01$).

Диагностика ИА у пациентов с РЗ является сложной задачей, поскольку отсутствуют специфические клинические и рентгенологические признаки грибковой инфекции. Кроме того, микробиологические тесты, такие как микроскопия и посев респираторных биосубстратов на микромицеты, обладают низкой чувствительностью, а клиническое применение теста на галактоманнан в сыворотке крови у пациентов без нейтропении не имеет достаточного обоснования, его оптимальный порог для таких больных не установлен [6, 15]. Эффективным методом серологической диагностики является определение галактоманнана в промывных водах БАЛ, при этом прогностическая ценность отрицательного результата значительно выше таковой сывороточного теста. У наших пациентов тест на галактоманнан в материале БАЛ был положительным в 89% случаев.

«Золотым стандартом» диагностики ИА является гистологическое подтверждение, однако биопсия очага поражения – инвазивная процедура, которая не всегда выполнима у данной категории больных. В нашей когорте пациентов ИА был доказан гистологическим исследованием биоптатов и/или операционного материала в 22% случаев.

Согласно международным рекомендациям, препаратами выбора для терапии ИА являются вориконазол и изавуконазол [4]. Антимикотическую терапию получали 89% больных 1-й группы, у 88% из них использовали вориконазол, поскольку изавуконазол еще не был зарегистрирован в Российской Федерации. Следует отметить, что 11% пациентов антрафунгальную терапию не проводили в связи с посмертной диагностикой ИА. С поздней диагностикой ИА (ввиду отсутствия патогномоничных клинических признаков и настороженности врачей в отношении инвазивных микозов у данной группы пациентов), вероятно, связана и более низкая общая 12-недельная выживаемость пациентов с РЗ, страдающих ИА, по сравнению с пациентами с гематологической патологией (соответственно 69 и 81%). Обращает на себя внимание то, что до сих пор в литературе явно недостаточно публикаций, посвященных оценке эффективности антрафунгальной терапии при РЗ, сопровождающихся ИА.

У пациентов с РЗ сложно провести дифференциальную диагностику между прогрессированием основного заболевания, неблагоприятными реакциями лекарственной терапии, инфекционным осложнением или комбинацией этих нарушений из-за сходства их клинических проявлений. При развитии длительной лимфоцитопении на фоне комплексной терапии у пациентов с РЗ, имеющих инфекционный синдром и дыхательную недостаточность, следует заподозрить ИА и провести обследование: КТ легких, бронхоскопию и микологическое исследование материала БАЛ.

Заключение. Таким образом, наше исследование позволяет сделать следующие выводы:

1. У больных с РЗ развитие ИА чаще происходит на фоне гранулематоза с полиангитом и микроскопического полиангита (50%), а также СКВ (16%).

2. Вероятность возникновения ИА повышается при длительной (медиана – 14 дней) лимфоцитопении на фоне лечения РЗ (ОШ 13,0; 95% ДИ 3,3–50,3).

3. Основные возбудители ИА – *A. fumigatus* (50% случаев) и *A. niger* (29%).

4. У больных РЗ ИА отличался более тяжелым течением, чем у пациентов с гематологической патологией: в ОРИТ находились 44% больных с РЗ и 18% больных с гематологи-

ческими заболеваниями ($p=0,01$), у пациентов с РЗ чаще отмечались дыхательная недостаточность (61 и 37%; $p=0,03$), кровохарканье (28 и 7%; $p=0,0001$), боль в грудной клетке (17 и 7%; $p=0,04$) и поражение сердца (11 и 1%; $p=0,0001$) и резе — лихорадка (67 и 85%; $p=0,01$ соответственно).

5. Основная локализация ИА — легкие (83%), характерный КТ-признак — наличие полостей деструкции (44%).

6. Антифунгальную терапию получали 89% пациентов с РЗ и наличием ИА, при этом общая выживаемость в течение 12 нед у них составила 69%.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Taccone FS, van den Abeele AM, Bulpae P, et al. Epidemiology of invasive aspergillosis in critically ill patients: clinical presentation, underlying conditions, and outcomes. *Crit Care*. 2015 Jan 12;19(1):7. doi: 10.1186/s13054-014-0722-7.
2. De Pauw B, Walsh TJ, Donnelly JP, et al. Revised Definitions of Invasive Fungal Disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. *Clin Infect Dis*. 2008 Jun 15;46(12):1813-21. doi: 10.1086/588660.
3. Donnelly JP, Chen SC, Kauffman CA, et al. Revision and Update of the Consensus Definitions of Invasive Fungal Disease From the European Organization for Research and Treatment of Cancer and the Mycoses Study Group Education and Research Consortium. *Clin Infect Dis*. 2020 Sep 12;71(6):1367-76. doi: 10.1093/cid/ciz1008.
4. Ullmann AJ, Aguado JM, Arikan-Akdagli S, et al. Diagnosis and management of Aspergillus diseases: executive summary of the 2017 ESCMID-ECMM-ERS guideline. *Clin Microbiol Infect*. 2018 May;24 Suppl 1: e1-e38. doi: 10.1016/j.cmi.2018.01.002. Epub 2018 Mar 12.
5. Montagna MT, Lovero G, Coretti C, et al. SIMIFF study: Italian fungal registry of mold infections in hematological and non-hematological patients. *Infection*. 2014 Feb;42(1): 141-51. doi: 10.1007/s15010-013-0539-3. Epub 2013 Oct 23.
6. Dabas Y, Mohan A, Xess I. Serum galactomannan antigen as a prognostic and diagnostic marker for invasive aspergillosis in heterogeneous medicine ICU patient population. *PLoS One*. 2018 Apr 23;13(4):e0196196. doi: 10.1371/journal.pone.0196196. eCollection 2018.
7. Di Franco M, Licchino B, Spaziante M, et al. Lung Infections in Systemic Rheumatic Disease: Focus on Opportunistic Infections. *Int J Mol Sci*. 2017 Jan 29;18(2):293. doi: 10.3390/ijms18020293.
8. Skattum L, van Deuren M, van der Poll T, et al. Complement deficiency states and associated infections. *Mol Immunol*. 2011 Aug; 48(14):1643-55. doi: 10.1016/j.molimm.2011.05.001. Epub 2011 May 31.
9. Ali T, Kaitha S, Mahmood S, et al. Clinical use of anti-TNF therapy and increased risk of infections. *Drug Healthc Patient Saf*. 2013; 5:79-99. doi: 10.2147/DHPS.S28801. Epub 2013 Mar 28.
10. Singh JA, Hossain A, Kotb A, Wells G. Risk of serious infections with immunosuppressive drugs and glucocorticoids for lupus nephritis: a systematic review and network meta-analysis. *BMC Med*. 2016 Sep 13;14(1): 137. doi: 10.1186/s12916-016-0673-8.
11. Lao M, Wang X, Ding M, et al. Invasive fungal disease in patients with systemic lupus erythematosus from Southern China: a retrospective study. *Lupus*. 2019 Jan;28(1):77-85. doi: 10.1177/0961203318817118. Epub 2018 Dec 8.
12. Davis MR, Thompson GR, Patterson TF. Fungal Infections Potentiated by Biologics. *Infect Dis Clin North Am*. 2020 Jun;34(2): 389-411. doi: 10.1016/j.idc.2020.02.010. Epub 2020 Apr 23.
13. Vallabhaneni S, Chiller TM. Fungal Infections and New Biologic Therapies. *Curr Rheumatol Rep*. 2016 May;18(5):29. doi: 10.1007/s11926-016-0572-1.
14. Gea-Banacloche JC. Rituximab-Associated Infections. *Semin Hematol*. 2010 Apr;47(2):187-98. doi: 10.1053/j.seminhematol.2010.01.002.
15. Zhou W, Li H, Zhang Y, et al. Diagnostic Value of Galactomannan Antigen Test in Serum and Bronchoalveolar Lavage Fluid Samples from Patients with Nonneutropenic Invasive Pulmonary Aspergillosis. *J Clin Microbiol*. 2017 Jul;55(7):2153-61. doi: 10.1128/JCM.00345-17. Epub 2017 Apr 26.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

1.09.2020/14.10.2020/25.10.2020

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.

Мазуров В.И. <https://orcid.org/0000-0002-0797-2051>
 Лила А.М. <https://orcid.org/0000-0002-6068-3080>
 Шадрикова О.В. <https://orcid.org/0000-0002-3272-5263>
 Тонкошкур М.С. <https://orcid.org/0000-0002-4068-9346>
 Шостак М.С. <https://orcid.org/0000-0001-5449-7372>
 Мартынова Л.В. <https://orcid.org/0000-0002-5274-3389>
 Инамова О.В. <https://orcid.org/0000-0001-9126-3639>
 Петрова М.С. <https://orcid.org/0000-0001-5261-6614>.

Фонтуренко А.Ю. <https://orcid.org/0000-0003-4860-0518>
 Десятик Е.А. <https://orcid.org/0000-0001-7674-3298>
 Борзова Ю.В. <https://orcid.org/0000-0003-1793-8970>
 Мелехина Ю.Э. <https://orcid.org/0000-0003-1529-6054>
 Богомолова И.С. <https://orcid.org/0000-0002-2450-687X>
 Игнатьева С.М. <https://orcid.org/0000-0002-0306-3694>
 Климко Н.Н. <https://orcid.org/0000-0001-6095-7531>

Проблема усталости у пациентов с системной красной волчанкой, по данным российской когорты РЕНЕССАНС

Асеева Е.А.¹, Соловьев С.К.¹, Никишина Н.Ю.¹, Койлубаева Г.М.²,
Лисицына Т.А.¹, Насонов Е.Л.^{1,3}

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

²Национальный центр кардиологии и терапии им. академика Мирсаида Миррахимова при Министерстве здравоохранения Кыргызской Республики, Бишкек; ³кафедра ревматологии Института профессионального образования ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва;

¹Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; ²Кыргызская Республика, 720040, Бишкек, ул. Тоголока Молдо, 3; ³Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр.2

Системная красная волчанка (СКВ) – хроническое аутоиммунное заболевание с широким спектром клинических проявлений. Как показали многочисленные наблюдения и опросы пациентов, наиболее распространенным симптомом СКВ является усталость, на которую жалуются от 51 до 90% больных.

Цель настоящего исследования – определение значения усталости в общем состоянии больных СКВ когорты РЕНЕССАНС, госпитализированных в клинику ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии» им. В.А. Насоновой.

Пациенты и методы. В исследование включали больных СКВ, соответствующих критериям SLICC 2012 г., в возрасте 18 лет и старше. Проводили стандартное обследование, принятое при ведении пациентов с СКВ. Активность заболевания определяли по индексу SLEDAI-2K, необратимые повреждения различных органов – с помощью индекса повреждения (ИП) SLICC. Для оценки качества жизни, связанного со здоровьем (КЖСЗ), использовали опросники SF-36 и LupusQoL, усталости – шкалу FACIT-Fatigue.

Результаты и обсуждение. В исследование включено 328 больных, преимущественно женщин (91%), средний возраст – 34,4±11,5 года, длительность заболевания – 106,3±97,9 мес. В данной группе примерно с одинаковой частотой наблюдалась умеренная (SLEDAI-2K 6–10 баллов) и высокая (SLEDAI-2K 11–19 баллов) активность заболевания. На момент включения в исследование более чем у половины пациентов (56,5%) уже имелись различные необратимые органные повреждения. Во время визита 1 усталость по шкале FACIT-Fatigue выявлена у 148 (45%) из 328 пациентов. В зависимости от наличия усталости пациенты были разделены на две группы. В 1-ю группу вошли 148 пациентов с усталостью, во 2-ю – 180 пациентов без усталости.

Индекс активности SLEDAI-2K и уровень антител к ДНК были значимо выше в группе пациентов с усталостью ($p=0,01$ и $p=0,02$ соответственно); у них также установлено снижение КЖСЗ по 7 шкалам опросника LupusQol ($p<0,001$). Пациенты с усталостью достоверно чаще получали глюкокортикоиды внутривенно и ритуксимаб. Через 12 мес после начала лечения у пациентов с усталостью отмечены статистически значимые снижение активности заболевания, нормализация уровня антител к ДНК, улучшение КЖСЗ по шкалам LupusQol, уменьшение выраженности усталости по шкале FACIT-Fatigue.

Заключение. Усталость выявлена практически у половины (45–53%) пациентов с СКВ. Она ассоциируется с более высокой активностью заболевания по индексу SLEDAI-2K и высоким уровнем антител к ДНК. У пациентов с усталостью наблюдается выраженное ухудшение КЖСЗ по всем шкалам опросника LupusQol.

Ключевые слова: системная красная волчанка; усталость; российская когорта РЕНЕССАНС.

Контакты: Елена Александровна Асеева; eaasseeva@mail.ru

Для ссылки: Асеева ЕА, Соловьев СК, Никишина НЮ и др. Проблема усталости у пациентов с системной красной волчанкой, по данным российской когорты РЕНЕССАНС. Современная ревматология. 2020;14(4):23–30. DOI: 10.14412/1996-7012-2020-4-23-30

The problem of fatigue in patients with systemic lupus erythematosus according to the data on a Russian RENAISSANCE cohort

Aseeva E.A.¹, Solovyev S.K.¹, Nikishina N.Yu.¹, Koilubaeva G.M.²,
Lisitsyna T.A.¹, Nasonov E.L.^{1,3}

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow; ²Academician Mirsaид Mirrakhimov National Center of Cardiology and Therapy, Ministry of Health of the Kyrgyz Republic, Bishkek; ³Department of Rheumatology, Institute of Professional Education, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow

¹34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia; ²3, Togolok Moldo, Bishkek 720040, Kyrgyz Republic; ³8, Trubetskaya St., Build. 2, Moscow 119991, Russia

Systemic lupus erythematosus (SLE) is a chronic autoimmune disease with a wide range of clinical manifestations. Numerous observations and surveys of patients have shown that the most common symptom of SLE is fatigue complaints in 51 to 90% of patients.

Objective: to determine the significance of fatigue in the general health status of RENAISSANCE cohort patients with SLE who were hospitalized in the Clinic, V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ / ORIGINAL INVESTIGATIONS

Patients and methods. The investigation included SLE patients aged 18 years and older who met the 2012 SLICC criteria. The standard examination accepted in the management of patients with SLE was made. Disease activity was determined by SLEDAI-2K; irreversible lesions in various organs were identified using the SLICC damage index. The SF-36 and the LupusQoL questionnaires were used to assess health-related quality of life (HRQOL) and the FACIT-Fatigue scale was applied to measure fatigue.

Results and discussion. The investigation enrolled 328 patients, mainly women (91%); the mean age was 34.4 ± 11.5 years; the duration of the disease was 106.3 ± 97.9 months. In this group, moderate and high disease activities (SLEDAI-2K scores of 6–10 and 11–19, respectively) were observed at approximately the same frequency. At the time of inclusion, more than half (56.5%) of the patients already had various irreversible organ lesions. At Visit 1, the FACIT-Fatigue scale showed that fatigue was present in 148 (45%) of the 328 patients. According to the presence of fatigue, the patients were divided into two groups. Group 1 included 148 patients with fatigue; Group 2 consisted of 180 patients without fatigue.

The Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000 (SLEDAI-2K) and anti-DNA antibody levels were significantly higher in the fatigue group ($p=0.01$ and $p=0.02$, respectively); the patients also had decreased HRQOL according to 7 LupusQoL domains ($p<0.001$). The patients with fatigue were significantly more likely to receive intravenous glucocorticoids and rituximab. At 12 months after the start of treatment, the patients with fatigue were found to have a statistically significant reduction in disease activity, as well as normalization of anti-DNA antibody levels, improvements in HRQOL according to the LupusQoL domains, and less severity of fatigue according to the FACIT-Fatigue scale.

Conclusion. Fatigue was detected in almost half (45–53%) of SLE patients. It is associated with a higher disease activity by SLEDAI-2K and with a high anti-DNA antibody level. The patients with fatigue are observed to have an obvious worsening of HRQOL according to all LupusQoL domains.

Keywords: systemic lupus erythematosus; fatigue; Russian RENAISSANCE cohort.

Contact: Elena Aleksandrovna Aseeva; eaasseeva@mail.ru

For reference: Aseeva EA, Solovyev SK, Nikishina N.Yu, et al. The problem of fatigue in patients with systemic lupus erythematosus according to the data on a Russian RENAISSANCE cohort. Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal. 2020;14(4):23–30.

DOI: 10/14412/1996-7012-2020-4-23-30

Системная красная волчанка (СКВ) – хроническое аутоиммунное заболевание с широким спектром клинических проявлений. Как показали многочисленные наблюдения и опросы пациентов, наиболее распространенным симптомом СКВ является усталость, на которую жалуются от 51 до 90% больных [1–3]. Т.А. Лисицына и соавт. [4, 5] определяют усталость как стойкое ощущение потери сил, утраты энергии, утомления и изнеможения. Стабильная усталость усиливается после небольших физических или психических нагрузок, однако не проходит после отдыха или ночного сна. Усталость – неспецифический и субъективный симптом, который трудно оценить и измерить количественно. Она характерна для многих хронических заболеваний – ревматических, инфекционных, неврологических, психических и онкологических. Усталость при СКВ имеет важные последствия для повседневной деятельности и существенно ухудшает качество жизни, связанное со здоровьем (КЖСЗ) [6–9]. К. Sterling и соавт. [10] подчеркивают негативное влияние усталости на эмоциональное состояние, когнитивные функции, профессиональную деятельность и социальный статус пациента. Усталость может существенно ухудшать повседневную жизнь больных СКВ. Она связана с нарушениями сна, болью, депрессией и тревогой [1–10].

Учитывая значение усталости, врачам следует принимать ее во внимание при оценке статуса пациента. Тем не менее усталость остается недостаточно изученной проблемой и для медицинских работников, и для окружения пациента [11]. Доступно несколько опросников, позволяющих провести оценку усталости, но ни один из них не отличается простотой и надежностью. Таким образом, усталость трудно оценить в повседневной практике и стандартизировать в научных исследованиях. В 2007 г. Ad Hoc Committee on SLE Response Criteria (Специальный комитет по критериям ответа при СКВ) оценил инструменты определения усталости, используемые при обследовании пациентов с СКВ [12]. Были проанализированы опубликованные с 1970 по 2006 г. статьи, посвященные этой теме, и рекомендована для применения шкала усталости FSS (Fatigue Severity Scale), которая наиболее часто использовалась при СКВ, имела хоро-

шие психометрические показатели и была валидирована на нескольких языках. В 2011 г. опросник FACIT (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – функциональная оценка терапии хронических заболеваний) также был валидирован для оценки утомляемости у пациентов с СКВ [13, 14]. На сегодняшний день вопрос, является ли усталость отражением активности СКВ или признаком некоторого субтипа заболевания, по-прежнему остается предметом дискуссий.

Цель исследования – определение значения усталости в общем состоянии больных СКВ когорты РЕНЕССАНС, госпитализированных в клинику ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» с 2016 по 2019 г.

Задачи исследования: 1) выявить частоту усталости у пациентов с СКВ; 2) изучить влияние активности заболевания и необратимых органных повреждений на развитие усталости при СКВ; 3) провести сравнительное исследование КЖСЗ у больных СКВ с усталостью и без нее; 4) оценить влияние терапии СКВ на динамику усталости.

Пациенты и методы. В настоящую работу включены больные СКВ, соответствующие критериям SLICC (Systemic Lupus International Collaborating Clinics) 2012 г., в возрасте 18 лет и старше, госпитализированные в клинику ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» и подписавшие информированное согласие на участие в исследовании.

Исследование зарегистрировано локальным комитетом по этике ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» (протокол №03 заседания комитета по этике от 02.02.2017 г.); протокол и документы одобрены Ученым советом института.

Всем пациентам проводили стандартное обследование, принятное при ведении пациентов с СКВ: общий и биохимический анализ крови, анализ мочи, иммунологическое обследование с определением антинуклеарного фактора (АНФ) и антител к ДНК. Активность заболевания оценивали по индексу SLEDAI-2K (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index, модификация 2000 г.), использовали следующие градации: нет активности, низ-

кая, средняя, высокая и очень высокая активность. Оценку необратимых повреждений различных органов проводили с помощью индекса повреждения (ИП) SLICC, который рассчитывается по результатам исследования 12 систем органов; общий максимально возможный счет составляет 47 баллов. При определении ИП учитывали только повреждения, зарегистрированные после начала заболевания и сохраняющиеся ≥ 6 мес. Для изучения КЖСЗ применяли опросник LupusQoL. Усталость оценивали по шкале FACIT-Fatigue. Оба опросника пациенты заполняли самостоятельно, время заполнения составляло в среднем 5–7 мин.

Шкала FACIT-Fatigue состоит из 13 вопросов, каждый ответ оценивается в баллах от 0 до 4. Ответы суммируются, вопросы An5 и An7 суммируются в реверсном порядке. Полученная сумма баллов делится на 13. Максимально возможный счет равен 52 и свидетельствует об отсутствии усталости и хорошем КЖСЗ. Если счет составляет <34 баллов, у пациента регистрируется усталость, <20 баллов – выраженная усталость.

Шкала утомляемости FACIT (версия 4)

FACIT-Fatigue Scale (version 4)

Ниже приведен список утверждений, которые, по мнению людей, страдающих тем же заболеванием, что и Вы, являются существенными. Обведя кружком одну цифру в каждой строке, пожалуйста, укажите, насколько каждое из ниже-приведенных утверждений отражает Вашу ситуацию за последние 7 дней.

H17	Я чувствую себя утомленным (-ой)	Совсем нет	Немного	Умеренно	Сильно	Очень сильно
H112	Я чувствую слабость во всем теле	0	1	2	3	4
An1	Я чувствую себя вялым (-ой)	0	1	2	3	4
An2	Я чувствую себя усталым (-ой)	0	1	2	3	4
An3	Из-за усталости мне трудно приняться за что-либо	0	1	2	3	4
An4	Из-за усталости мне трудно закончить начатые дела	0	1	2	3	4
An5	У меня есть силы	0	1	2	3	4
An7	Я в состоянии заниматься своими обычными делами	0	1	2	3	4
An8	Я нуждаюсь в дневном сне	0	1	2	3	4
An12	Из-за усталости я не ем	0	1	2	3	4
An14	Мне нужна помощь в обычных делах	0	1	2	3	4
An15	Меня расстраивает то, что из-за усталости я не могу делать то, что хотел (-а) бы	0	1	2	3	4
An16	Из-за усталости я вынужден (-а) меньше общаться с людьми	0	1	2	3	4

Статистическая обработка данных и анализ результатов.

Статистическую обработку данных проводили с помощью программы Statistica 10 for Windows (StatSoft Inc., USA). Проверку соответствия распределения показателей нормальному закону осуществляли с использованием коэффициентов асимметрии и эксцесса и критерия Колмогорова–Смирнова. При нормальном распределении значений определяли среднее (M) и стандартное отклонение (SD), при распределении, отличном от нормального, – медиану (Me) и интерквартильный размах (25-й; 75-й перцентили). Для сравнения количественных показателей разных групп пациентов при нормальном распределении использовали t-критерий Стьюдента.

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

Параметр	Значения
Мужчины/женщины, n (%)	30/298 (9/91)
Возраст, годы, M \pm SD	34,4 \pm 11,5
Длительность заболевания, мес, M \pm SD	106,3 \pm 97,9
SLEDAI-2K:	
общий счет, M \pm SD	9,6 \pm 8,0
>4 , n (%)	215 (65,3)
<4 , n (%)	113 (34,3)
ИП SLICC:	
общий счет, M \pm SD	1,2 \pm 1,6
>1 , n (%)	186 (56,7)
0, n (%)	142 (43,3)
Усталость по шкале FACIT-Fatigue <34 баллов, n (%)	148 (45)

Непараметрические методы применяли в тех случаях, когда распределение исследуемых величин отличалось от нормального. Для определения выраженности взаимосвязи показателей использовали корреляционный анализ, при сравнении групп по количественным показателям – t-критерий Стьюдента (две группы) и критерий Шеффе множественных сравнений (сравнение более двух групп), при анализе качественных признаков – критерий χ^2 Пирсона. В ходе анализа различия считали статистически значимыми при $p<0,05$.

Результаты. В исследование включено 328 пациентов, среди которых преобладали женщины (91%; табл. 1). Средний возраст больных составил 34,4 \pm 11,5 года, большинство из них были в возрасте 18–34 лет (80,4%). Длительность заболевания на момент начала исследования составляла в среднем 106,3 \pm 97,9 мес. При оценке по индексу SLEDAI-2K примерно с одинаковой частотой наблюдалась умеренная (SLEDAI-2K 6–10 баллов) и высокая (SLEDAI-2K 11–19 баллов) активность СКВ. Более чем у половины пациентов (56,5%) уже имелись различные необратимые органные повреждения.

При визите 1 усталость по шкале FACIT-Fatigue выявлена у 148 (45%) из 328 пациентов с СКВ. В зависимости от

Таблица 2. Сравнительная характеристика пациентов 1-й и 2-й групп

Table 2. Comparative characteristics of Groups 1 and 2 patients

Параметр	1-я группа (n=148)	2-я группа (n=180)	p
Возраст годы, M±SD	35,31±12,03	33,68±10,68	0,13
Длительность заболевания, годы, M±SD	9,57±9,47	10,1±79,17	0,6
Длительность терапии ГК, мес, M±SD	72,81±71,58	79,43±75,98	0,6
ИП SLICC, M±SD	1,55±1,37	1,69±1,23	0,44
C3-компонент комплемента, г/л, M±SD	0,88±0,33	0,87±0,31	0,75
C4-компонент комплемента, г/л, M±SD	0,15±0,12	0,16±0,14	0,36
АНФ, титр, M±SD	641±453	550±402	0,4
Усталость по шкале FACIT-Fatigue	25,16±6,58	42,43±4,56	<0,001

Примечание. АНФ – антинуклеарный фактор.
Note: ANF – antinuclear factor.

наличия усталости пациенты были разделены на две группы. В 1-ю группу вошли 148 пациентов с усталостью, во 2-ю – 180 без усталости. Группы пациентов были сопоставимы по возрасту, давности заболевания, длительности терапии глюкокортикоидами (ГК), ИП (табл. 2). Однако пациенты двух групп с высокой степенью статистической значимости различались по активности заболевания и уровню антител к ДНК (рис. 1). Так, индекс активности SLEDAI-2K был значимо выше в группе с усталостью (p=0,01), как и уровень антител к ДНК (p=0,02).

При анализе клинических проявлений СКВ (табл. 3) установлено, что

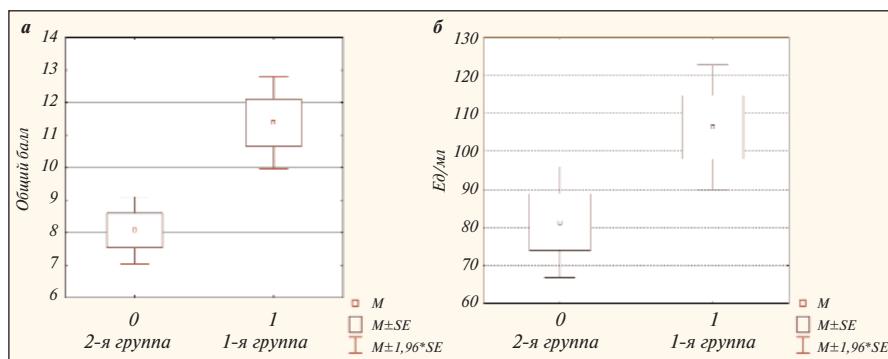


Рис. 1. Значения индекса SLEDAI-2K (а) и уровень антител к ДНК (б) у больных СКВ 1-й и 2-й групп

Fig. 1. SLEDAI-2K scores (a) and anti-DNA antibody levels (b) in patients with SLE in Groups 1 and 2

Таблица 3. Характеристика больных СКВ 1-й и 2-й групп, n (%)

Table 3. Characteristics of Groups 1 and 2 patients with SLE, n (%)

Клинические проявления	1-я группа (n=148)	2-я группа (n=180)	p
Поражение нервной системы	28 (19)	19 (10)	0,02
Высыпания на коже	42 (28)	40 (22)	0,35
Язвы слизистых оболочек	30 (20)	20 (11)	0,04
Алопеция	29 (19,5)	13 (7)	0,001
Васкулит	23 (15)	10 (5)	0,05
Артрит	45 (30)	42 (23)	0,28
Цилиндрурия	23 (15)	17 (9)	0,14
Гематурия	41 (28)	39 (21)	0,69
Протеинурия	34 (23)	33 (18)	0,46
Пиурия	25 (17)	23 (13)	0,42
Плеврит	25 (17)	14 (8)	0,02
Лихорадка	16 (11)	7 (4)	0,02

у пациентов 1-й группы с усталостью более часто встречались поражение нервной системы, явления васкулита, поражение слизистых оболочек и придатков кожи (язвы слизистых оболочек, алопеция) и плеврит.

У всех пациентов определяли КЖСЗ по опроснику LupusQol. Как показано на рис. 2, у пациентов 1-й группы с усталостью выявлено ухудшение КЖСЗ по 7 шкалам опросника LupusQol ($p<0,001$). Наиболее выраженные изменения определялись по шкалам «Физическое здоровье», «Планирование», «Зависимость от других людей», «Эмоциональное здоровье» и «Образ тела»

Таблица 4. Лечение, использованное у пациентов 1-й и 2-й групп с СКВ
Table 4. Treatment used in SLE patients in Groups 1 and 2

Препарат	1-я группа (n=148)	2-я группа (n=180)	p
ГК, M±SD:			
внутрь, мг/сут	18,05±12,7	17,8±12,32	0,6
в/в, мг	1421,20±982,25	935,89±616,66	<0,001
Гидроксихлорохин, n (%)	91 (61)	121 (67)	0,04
Микофенолата мофетил, n (%)	31 (21)	25 (14)	0,4
Циклофосфан, n (%)	34 (23)	37 (20)	0,2
Азатиоприн, n (%)	20 (13)	23 (13)	0,12
Ритуксимаб, n (%)	53 (36)	30 (17)	0,009
Белимумаб, n (%)	5 (3)	8 (4)	0,7

Поскольку пациенты с усталостью изначально имели более высокую активность СКВ, они достоверно чаще получали ГК внутривенно (в/в) и ритуксимаб (табл. 4).

Через 12 мес после первичного обследования 128 из 328 пациентов были повторно госпитализированы. У них была проведена оценка тех же параметров, что и во время визита 1 (до начала терапии). У 68 (53%) из 128 пациентов на момент визита 1 была выявлена усталость. Через 12 мес в этой группе отмечены достоверное снижение активности заболевания, нормализация уровня антител к ДНК (рис. 3).

Отмечено значимое улучшение КЖСЗ по шкалам «Физическое здоровье», «Боль», «Планирование», «Эмоциональное здоровье» и «Образ тела». Наблюдалось также достоверное уменьшение усталости по шкале FACIT-Fatigue (табл. 5).

Обсуждение. Полученные нами данные полностью подтверждаются результатами аналогичных зарубежных исследований. Так G.E. Ahn и R. Ramsey-Goldman [2], ссылаясь на многочисленные исследования уста-



Рис. 2. Сравнительная оценка КЖСЗ по опроснику LupusQol у больных СКВ 1-й и 2-й групп
Fig. 2. Comparative assessment of HRQOL according to the LupusQol questionnaire in SLE patients in Groups 1 and 2

лости при СКВ, отмечают, что она была основным симптомом у 53–80% пациентов. A. Barbacki и соавт. [11] проанализировали 340 исследований, посвященных изучению усталости, опубликованных с 2008 по 2017 г., и пришли к выводу о высокой распространенности этого симптома при СКВ. Пожалуй, усталость является самым частым клиническим проявлением болезни. Так, по данным J. Bakshi и соавт. [15], частота усталости при СКВ колеблется от 80 до

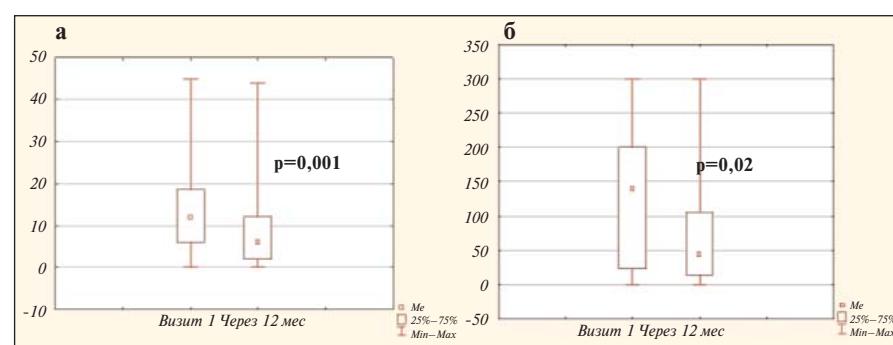


Рис. 3. Изменение индекса SLEDAI-2K (а) и уровня антител к ДНК (б) у 68 пациентов с усталостью через 12 мес после начала терапии
Fig. 3. Changes in SLEDAI-2K (a) and anti-DNA antibody levels (b) in 68 patients with fatigue at 12 months after the start of therapy

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ / ORIGINAL INVESTIGATIONS

Таблица 5. Изменение показателей активности у 68 пациентов с усталостью через 12 мес после начала терапии
Table 5. A change in disease activity indices in 68 patients with fatigue at 12 months after the start of therapy

Показатель	До лечения	Через 12 мес	p	Коэффициент корреляции (r) со шкалой FACIT-Fatigue
SLEDAI-2K, M±SD	13,0±29,24	8,47±8,44	<0,001	0,79
ИП SLICC, Me [25-й; 75-й перцентили]	1,39 [0; 6]	1,79 [0; 9]	0,16	0,41
Антитела к ДНК, ед/мл, M±SD	133,97±109,027	98,75±80,52	0,004	0,74
«Физическое здоровье», M±SD	51,8±22,0	58,3±24,2	0,09	0,66
«Боль», M±SD	56,8±24,8	64,9±27,0	0,012	0,60
«Планирование», M±SD	47,6±26,5	58,07±28,5	0,006	0,62
«Зависимость от других людей», M±SD	43,2±24,6	47,3±28,8	0,2	0,14
«Эмоциональное здоровье», M±SD	52,7±20,7	60,7±19,7	0,008	0,75
«Образ тела», M±SD	48,2±29,5	62,8±24,5	0,00008	0,68
«Усталость по шкале FACIT-Fatigue, M±SD	46,3±22,3	58,1±28,5	0,0003	—

90%. Характерно, что жалобы на усталость имелись даже у пациентов с низкой активностью болезни или ремиссией [16–18].

По некоторым данным, нет убедительных доказательств корреляции усталости и активности СКВ [17]. Не выявлено также связи между уровнем провоспалительных цитокинов, наличием антикардиолипиновых антител и усталостью [17, 19]. Действительно, вопрос о корреляции усталости и активности СКВ остается спорным. Так, D. Azizoddin и соавт. [20], при мультивариантном анализе не выявили достоверной связи между активностью болезни по SLEDAI-2K и усталостью ($p=0,890$). В то же время они отмечали корреляцию усталости с наличием стресса, депрессии и боли. Однако, по нашим данным, выявлена достоверно более высокая активность заболевания по индексу SLEDAI-2K в группе пациентов с усталостью. Возможно, это объясняется клиническими особенностями наших пациентов, у которых отмечались более частое поражение нервной системы, кожи, серозных оболочек и наличие васкулита.

Проблема усталости тесно связана со снижением КЖСЗ при СКВ. Так, I.N. Врусе и соавт. [21] изучали взаимосвязь усталости с активностью заболевания по индексу SLEDAI-2K, необратимыми органными повреждениями по ИП SLICC и доменами опросника SF-36 у 81 пациента с СКВ. При этом не выявлено связи усталости ни с активностью заболевания, ни с повреждениями. Однако КЖСЗ у этих пациентов оказалось сниженным по всем 8 шкалам опросника по сравнению с показателями в здоровой популяции. Ухудшение КЖСЗ по всем шкалам опросника значимо коррелировало с усталостью (r от -0,50 до -0,82). Существенное ухудшение КЖСЗ у пациентов с СКВ на фоне усталости отмечено и другими авторами [9, 21–23]. У пациентов в нашем исследовании снижение КЖСЗ в большей степени повлияло на шкалы «Физическое здоровье», «Планирование», «Зависимость от других людей», «Эмоциональное здоровье» и «Образ тела». Усталость у них ассоциировалась с более высокой активностью заболевания, более выражеными были кожные проявления в виде алопеции и васкулита, они получали более агрессивную терапию.

Хотя во многих работах и не доказана связь усталости с активностью болезни, в ряде международных клинических исследований у пациентов с СКВ отмечены уменьшение выраженности усталости и улучшение КЖСЗ на фоне терапии генно-инженерными биологическими препаратами. Уменьшение усталости на 52-й неделе лечения белимумабом выявлено в исследовании III фазы (BLISS 52) [24]. В клиническом исследовании II фазы близибимода (A-623, AMG 623), PEARL-SC ($n=527$) наблюдалось улучшение этого показателя у пациентов с СКВ, особенно при назначении препарата в дозе 200 мг/сут [25].

В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании, в которое включали больных СКВ с наличием полиартрита, дискоидных поражений кожи, плеврита/перикардита, получавших абатацепт в дозе 10 мг/кг или плацебо, установлено уменьшение выраженности усталости к 12-му месяцу лечения при использовании абатацепта ($n=118$) [26]. S.S. Uppal и соавт. [27] провели пилотное исследование терапии инфликсимабом 27 пациентов с активной СКВ. Инфликсимаб назначали в дозе 3 мг/кг на неделях 0, 2 и 6, а затем каждые 8 нед в течение 24 нед. Отмечены значительное уменьшение активности СКВ по индексу SLEDAI-2K, улучшение КЖСЗ по опроснику SF-36 и уменьшение усталости. Мы наблюдали уменьшение усталости у пациентов с СКВ на фоне принятого в ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» рутинного лечения, проводившегося в течение 12 мес.

Заключение. Настоящая работа позволила сделать следующие выводы:

- 1) усталость выявлена практически у половины (45–53%) пациентов с СКВ;
- 2) усталость ассоциируется с более высокой активностью заболевания по индексу SLEDAI-2K и высоким уровнем антител к ДНК;
- 3) у пациентов с усталостью наблюдается значительное снижение КЖСЗ по всем шкалам опросника LupusQoL;
- 4) на фоне адекватной терапии СКВ отмечается достоверное уменьшение усталости, ассоциированное со снижением активности заболевания, улучшением КЖСЗ по основным шкалам опросника LupusQoL;

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ / ORIGINAL INVESTIGATIONS

5) шкала усталости FACIT-Fatigue может использоватьсья наравне с индексом активности SLEDAI-2K, ИП SLICC для оценки динамики состояния пациентов с СКВ и эффективности проводимой терапии.

Наше исследование не дало ответов на все вопросы, связанные с состоянием усталости у пациентов с СКВ, мы надеемся, что дальнейшие работы приблизят нас к более глубокому пониманию этой проблемы.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Piper BF. Pathophysiological Phenomena in Nursing: Human Responses to Illness. USA: WB Saunders; 1993. P. 279-302.
2. Ahn GE, Ramsey-Goldman R. Fatigue in systemic lupus erythematosus. *Int J Clin Rheumatol.* 2012 Apr 1;7(2):217-27. doi: 10.2217/IJR.12.4.
3. Arnaud L, Gavand PE, Voll R, et al. Predictors of fatigue and severe fatigue in a large international cohort of patients with systemic lupus erythematosus and a systematic review of the literature. *Rheumatology (Oxford).* 2019 Jun 1;58(6):987-96. doi: 10.1093/rheumatology/key398
4. Лисицына ТА, Вельтищев ДЮ, Насонов ЕЛ. Стressовые факторы и депрессивные расстройства при ревматических заболеваниях. Научно-практическая ревматология. 2013;51(2):98-103. [Lisitsyna TA, Vel'tishchev DYu, Nasonov EL. Stress factors and depressive disorders in rheumatic diseases. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya.* 2013;51(2): 98-103. (In Russ.)].
5. Лисицына ТА, Вельтищев ДЮ, Серавина ОФ и др. Провоспалительные цитокины и депрессия при ревматоидном артите. Научно-практическая ревматология. 2013;51(3):261-6. [Lisitsyna TA, Vel'tishchev DYu, Seravina OF, et al. Proinflammatory cytokines and depression in rheumatoid arthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya.* 2013;51(3):261-6. (In Russ.)].
6. Cella D, Yount S, Sorensen M, et al. Validation of the Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue Scale relative to other instrumentation in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2005 May;32(5):811-9.
7. Baker K, Pope J. Employment and work disability in systemic lupus erythematosus: a systematic review. *Rheumatology (Oxford).* 2009 Mar;48(3):281-4. doi: 10.1093/rheumatology/ken477. Epub 2009 Jan 19.
8. Utset TO, Fink J, Doninger NA. Prevalence of neurocognitive dysfunction and other clinical manifestations in disabled patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 2006 Mar;33(3):531-8.
9. Strand V, Berry P, Lin X, et al. Long-Term Impact of Belimumab on Health-Related Quality of Life and Fatigue in Patients With Systemic Lupus Erythematosus: Six Years of Treatment. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2019 Jun;71(6):829-38. doi: 10.1002/acr.23788. Epub 2019 Apr 29.
10. Sterling K, Gallop K, Swinburn P, et al. Patient-reported fatigue and its impact on patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2014 Feb;23(2):124-32. doi: 10.1177/096120331554. Epub 2013 Nov 6.
11. Barbacki A, Petri M, Avina-Zubieta A. Fatigue Measurements in Systemic Lupus Erythematosus. *J Rheumatol.* 2019 Nov; 46(11):1470-77. doi: 10.3899/jrheum.180831. Epub 2019 Feb 1.
12. Ad Hoc Committee on Systemic Lupus Erythematosus Response Criteria for Fatigue. Measurement of fatigue in systemic lupus erythematosus: a systematic review. *Arthritis Rheum.* 2007 Dec 15;57(8):1348-57. doi: 10.1002/art.23113.
13. Kosinski M, Gajria K, Fernandes AW, Cella D. Qualitative validation of the FACIT-fatigue scale in systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2013 Apr;22(5):422-30. doi: 10.1177/0961203313476360. Epub 2013 Feb 19.
14. Lai JS, Beaumont JL, Ogale S, et al. Validation of the Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue Scale in Patients with Moderately to Severely Active Systemic Lupus Erythematosus, Participating in a Clinical Trial. *J Rheumatol.* 2011 Apr; 38(4):672-9. doi: 10.3899/jrheum.100799. Epub 2011 Jan 15.
15. Bakshi J, Segura1 B, Wincup C. Unmet Needs in the Pathogenesis and Treatment of Systemic Lupus Erythematosus. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2018 Dec;55(3):352-67. doi: 10.1007/s12016-017-8640-5.
16. Wang B, Gladman DD, Urowitz MB. Fatigue in lupus is not correlated with disease activity. *J Rheumatol.* 1998 May;25(5):892-5.
17. Omdal R, Mellgren SI, Koldingsnes W, et al. Fatigue in patients with systemic lupus erythematosus: lack of associations to serum cytokines, antiphospholipid antibodies, or other disease characteristics. *J Rheumatol.* 2002 Mar;29(3):482-6.
18. Krupp LB, LaRocca NG, Muir J, Steinberg AD. A study of fatigue in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 1990 Nov;17(11):1450-2.
19. Love PE, Santoro SA. Antiphospholipid antibodies: anticardiolipin and the lupus anti-coagulant in systemic lupus erythematosus (SLE) and in non-SLE disorders. Prevalence and clinical significance. *Ann Intern Med.* 1990 May 1;112(9):682-98. doi: 10.7326/0003-4819-112-9-682.
20. Azizoddin D, Gandhi N, Weinberg S. Fatigue in systemic lupus: the role of disease activity and its correlates. *Lupus.* 2019 Feb; 28(2):163-73. doi: 10.1177/09612033187826.
21. Bruce IN, Mak VC, Hallett DC, et al. Factors associated with fatigue in patients with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* 1999 Jun;58(6):379-81. doi: 10.1136/ard.58.6.379.
22. Thumboo J, Strand V. Health-related quality of life in patients with systemic lupus erythematosus: an update. *Ann Acad Med Singap.* 2007 Feb;36(2):115-22.
23. Goligher EC, Pouchot J, Brant R, et al. Minimal clinically important difference for 7 measures of fatigue in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 2008 Apr;35(4):635-42. Epub 2008 Mar 1.
24. Strand V, Levy RA, Cervera R, et al. Improvements in health-related quality of life with belimumab, a B-lymphocyte stimulator-specific inhibitor, in patients with autoantibody-positive systemic lupus erythematosus from the randomised controlled BLISS trials. *Ann Rheum Dis.* 2014 May;73(5):838-44. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202865. Epub 2013 Mar 22.
25. Petri MA, Martin RS, Scheinberg MA, Furie RA. Assessments of fatigue and disease activity in patients with systemic lupus erythematosus enrolled in the Phase 2 clinical trial with belimumab. *Lupus.* 2017 Jan; 26(1):27-37. doi: 10.1177/0961203316654767. Epub 2016 Jun 26.
26. Merrill JT, Burgos-Vargas R, Westhovens R, et al. The efficacy and safety of abatacept in patients with non-life-threatening manifestations of systemic lupus erythematosus: results of a twelve-month, multicenter, exploratory, phase IIb, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2010 Oct;62(10):3077-87. doi: 10.1002/art.27601.
27. Uppal SS, Hayat SJ, Raghupathy R. Efficacy and safety of infliximab in active SLE: a pilot study. *Lupus.* 2009 Jul;18(8): 690-7. doi: 10.1177/0961203309102557.

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
22.05.2020/19.07.2020/23.07.2020

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Исследование выполнено в рамках темы ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» «Технология определения выраженности усталости при помощи FACIT-шкалы» (AAAA-A17-117102300093-9). 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 topic «Technology for determining the severity of fatigue using the FACIT scale» (AAAA-A17-117102300093-9) of the V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology.

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

Асеева Е.А. <https://orcid.org/0000-0002-1663-7810>
Соловьев С.К. <https://orcid.org/0000-0002-5206-1732>
Никишина Н.Ю. <https://orcid.org/0000-0002-4160-7218>
Койлубаева Г.М. <https://orcid.org/0000-0001-5433-3300>
Лисицына Т.А. <https://orcid.org/0000-0001-9437-406X>
Насонов Е.Л. <https://orcid.org/0000-0002-1598-8360>

Терапия с последовательным применением ритуксимаба и белимумаба у пациентов с системной красной волчанкой

Меснянкина А.А.¹, Соловьев С.К.¹, Никишина Н.Ю.¹, Асеева Е.А.¹,
Демидова Н.В.¹, Насонов Е.Л.^{1,2}

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва; ²кафедра ревматологии Института профессионального образования ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва

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

Цель исследования – определение эффективности последовательной (комбинированной) терапии с применением ритуксимаба (RTM) и белимумаба (БЛМ) у пациентов с активной системной красной волчанкой (СКВ).

Пациенты и методы. Под наблюдением находилось 12 пациентов с достоверной СКВ высокой и средней степени активности. У 6 из них отмечались кожно-суставные проявления, у 6 – поражение почек, васкулит. Пациенты получали RTM в дозе 500–2000 мг с премедикацией 6-метилпреднизолоном, после чего им назначали БЛМ по стандартной схеме 10 мг/кг 1 раз в месяц. Срок наблюдения – 1 год. Исходно после введения RTM и затем каждые 3 мес оценивали эффективность и переносимость терапии, определяли концентрацию аутоантител и компонентов комплémentа, регистрировали дозу пероральных глюкокортикоидов (ГК).

Результаты и обсуждение. На фоне комбинированной терапии генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП) наблюдалось значительное клинико-лабораторное улучшение: снижение активности заболевания (медиана, Me SLEDAI-2K исходно – 12 [9,5; 17] баллов, на момент визита 4 – 2 [2; 6] балла), Me концентрации антител к двуспиральной ДНК – AT к дс-ДНК (101 [39; 250] и 28 [6; 112] Ед/мл соответственно), С3-компонент комплémentа (0,44 [0,39; 0,59] и 0,83 [0,81; 0,87] г/л соответственно), С4-компонента комплémentа (0,06 [0,031; 0,1] и 0,16 [0,15; 0,18] г/л соответственно). Большинство пациентов получали средние и низкие дозы пероральных ГК в качестве инициирующей терапии. За год доза ГК была уменьшена более чем на четверть, а у части больных удалось полностью их отменить.

Заключение. Комбинированная терапия ГИБП с применением RTM и БЛМ является перспективным методом лечения активной СКВ. Использование такой схемы способствует быстрому и эффективному снижению активности заболевания, нормализации лабораторных маркеров СКВ (уровня AT к дс-ДНК, С3-, С4-компонентов комплémentа), уменьшению дозы пероральных ГК и как следствие – риска развития необратимых органных повреждений.

Ключевые слова: системная красная волчанка; комбинированная терапия генно-инженерными биологическими препаратами; ритуксимаб; белимумаб.

Контакты: Анна Александровна Меснянкина; a.a.mesnyankina@gmail.com

Для ссылки: Меснянкина АА, Соловьев СК, Никишина НЮ и др. Терапия с последовательным применением ритуксимаба и белимумаба у пациентов с системной красной волчанкой. Современная ревматология. 2020;14(4):31–38.

DOI: 10.14412/1996-7012-2020-4-31-38

Sequential therapy with rituximab and belimumab in patients with systemic lupus erythematosus

Mesnyankina A.A.¹, Solovyev S.K.¹, Nikishina N. Yu.¹, Aseeva E.A.¹,
Demidova N.V.¹, Nasonov E.L.^{1,2}

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

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

Objective: to determine the efficiency of sequential (combined) therapy with rituximab (RTM) and belimumab (BLM) in patients with active systemic lupus erythematosus (SLE).

Patients and methods. Twelve patients with true SLE having moderate-to-high activity were followed up. Six of them were noted to have skin and articular manifestations and 6 had kidney damage, vasculitis. The patients took RTM at 500–2000-mg doses, with 6-methylprednisolone as premedication, whereupon they were prescribed BLM according to the standard regimen of 10 mg/kg once monthly. The follow-up period was 1 year. At baseline and every three months after RTM administration, the efficiency and tolerability of therapy were

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ / ORIGINAL INVESTIGATIONS

evaluated, the concentrations of autoantibodies and complement components was estimated, and the dose of oral glucocorticoids (GCs) was recorded.

Results and discussion. During combined therapy with the biological agents (BAs), there was a considerable clinical and laboratory improvement: reductions in disease activity (median (Me) SLEDAI-2K scores were 12 [9.5; 17] at baseline and 2 [2; 6] at Visit 4), the Me concentrations of anti-double-stranded DNA (anti-ds-DNA) antibodies, 101 [39; 250] and 28 [6; 112] U/ml, respectively; those of complement component 3 (C3), 0.44 [0.39; 0.59] and 0.83 [0.81; 0.87] g/L, respectively; and those of complement C4, 0.06 [0.031; 0.1] and 0.16 [0.15; 0.18] g/L, respectively). Most patients received the medium and low doses of oral GCs as initiating therapy. During the year, the dose of GCs was reduced by more than a quarter and they could be completely discontinued.

Conclusion. Combined biological therapy with RTM and BLM is a promising treatment for active SLE. The use of this regimen promotes a rapid and effective reduction in disease activity, normalization of laboratory markers of SLE (anti-ds-DNA antibody and complement C3 and C4 levels), and decreases in the dose of oral GCs and, as a consequence, in the risk of irreversible organ damages.

Keywords: systemic lupus erythematosus; combined biological therapy; rituximab, belimumab.

Contact: Anna Aleksandrovna Mesnyankina; a.a.mesnyankina@gmail.com

For reference: Mesnyankina AA, Solovyev SK, Nikishina NYu, et al. Sequential therapy with rituximab and belimumab in patients with systemic lupus erythematosus. Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal. 2020;14(4):31–38.

DOI: 10/14412/1996-7012-2020-4-31-38

Системная красная волчанка (СКВ) – тяжелое системное аутоиммунное заболевание, характеризующееся нарушением регуляции иммунного ответа с гиперпродукцией органоспецифических аутоантител к различным компонентам клеточного ядра, приводящее к развитию воспаления и прогрессирующему повреждению тканей [1].

В последнее время в связи с появлением новых данных о патогенезе и характере развития заболевания, а также внедрением таргетных препаратов тактика лечения СКВ подвергается пересмотру. Особое внимание уделяется конечным целям терапии – достижению ремиссии заболевания, нормализации качества жизни и профилактике развития необратимых органных повреждений [2, 3]. У большинства пациентов было сложно добиться этих целей из-за недостаточной эффективности, токсичности и отдаленных последствий традиционных методов лечения СКВ, прежде всего длительного применения глюкокортикоидов (ГК) в высоких и средних дозах, а также иммуносупрессоров [4, 5]. В настоящее время ведется активный поиск новых схем терапии СКВ, обеспечивающих возможность максимального снижения дозы и даже отмены пероральных ГК [6], изучаются эффективность и перспективы применения различных генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), в том числе используемых при других ревматических заболеваниях [7].

В развитии иммунного воспаления при СКВ играют роль нарушения врожденного и приобретенного иммунитета: активация моноцитов/макрофагов, дендритных клеток, нейтрофилов, естественных киллеров; гиперпродукция различных интерлейкинов, интерферона (ИФН), BLyS (B-Lymphocyte Stimulator, известный также как B-Cell-Activating Factor, BAFF), изменение баланса между супрессорными регуляторными Т-лимфоцитами и патогенными эффекторными Т-хелперными клетками и др. [8–10]. Появляется все больше данных о значении NETs (Neutrophil Extracellular Traps) как формы гибели клеток, сопровождающейся образованием нейтрофильных внеклеточных ловушек, в поддержании активности СКВ. NETs действуют на плазмоцитоидные дендритные клетки (ПДК) через внутриклеточные рецепторы распознавания ТПР7, ТПР9. ПДК, в свою очередь, вырабатывают ИФН 1-го типа. Существует мнение, что снижение их числа позволяет избежать презентации собственных антигенов, что может иметь решающее

значение для поддержания тканевого гомеостаза и регуляции течения СКВ [10–12].

Важную роль в прогрессировании и поддержании активности СКВ играют и В-лимфоциты. В своем развитии они проходят определенные стадии, трансформируясь в В-клетки памяти и плазматические клетки. Активированные лимфоциты участвуют в синтезе цитокинов, презентации антигена Т-лимфоцитам, секрецией различных аутоантитела [8]. Кроме того, большое значение имеет повышение концентрации BLyS, который является одним из лигандов семейства фактора некроза опухоли, стимулирующим активацию и повышающим выживаемость В-клеток. Увеличение концентрации BLyS в сыворотке крови пациентов с СКВ связано с активностью, рецидивом заболевания и увеличением количества секретирующих аутоантитела плазматических клеток [13–15].

Соответственно, в качестве нового рационального подхода к лечению заболевания была предложена анти-В-клеточная таргетная терапия. Появление и внедрение в практику ГИБП, в частности ритуксимаба (РТМ) и белимумаба (БЛМ), способствовало эффективному и быстрому снижению активности СКВ и уменьшению потребности в ГК.

РТМ – моноклональные антитела (АТ) к CD20, которые вызывают деплекцию В-клеток. В открытых клинических исследованиях доказана эффективность этого препарата в реальной клинической практике [16–18]. Однако в двух рандомизированных исследованиях, включавших пациентов с лупус-нефритом, эффективность РТМ не подтвердилась, поэтому он не зарегистрирован для лечения СКВ и в данный момент применяется off-label [19, 20].

БЛМ – человеческое моноклональное антитело, направленное против стимулятора В-лимфоцитов (BLyS), первый ГИБП, эффективно снижающий активность СКВ легкой и средней степени тяжести. Он представляет собой человеческие рекомбинантные моноклональные антитела (IgG1λ), которые предотвращают взаимодействие BLyS с клеточными рецепторами аутоактивных В-лимфоцитов, уменьшая тем самым В-клеточную гиперактивность и выживаемость аутоактивных клонов В-лимфоцитов. [21, 22]. Применение БЛМ приводит к снижению активности СКВ, нормализации иммунологических параметров крови, в частности C3-, C4-компонентов комплемента, антител к двуспиральной ДНК (АТ к дс-ДНК) [23, 24].

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ / ORIGINAL INVESTIGATIONS

Следует учесть, что к РТМ чувствительны определенные В-клетки, имеющие на поверхности CD20 мембранные маркеры, а именно наивные В-клетки и В-клетки памяти [25]. Такая терапия приводит к быстрому и почти полному исчезновению циркулирующих В-клеток; однако довольно большое их количество сохраняется в тканях [26]. Кроме того, через 3–4 мес после применения РТМ в плазме в несколько раз увеличивается уровень BlyS, а это может способствовать выживанию, репопуляции В-лимфоцитов и последующему обострению СКВ, что было продемонстрировано в нескольких исследованиях [27, 28].

БЛМ, блокируя BlyS, воздействует на транзиторные, наивные В-клетки и плазматические клетки, а также на В-клетки маргинальной зоны [29]. По данным W. Stohl и соавт [23], БЛМ существенно не влиял на уровень имевшихся у больного антител к антипневмококковому и противостолбнячному анатоксину, что может иметь значение для оценки риска инфекционных осложнений при назначении препарата.

Схема лечения с последовательным применением ГИБП может способствовать более эффективному снижению активности заболевания, исчезновению тканевых и циркулирующих аутоактивных В-лимфоцитов, уменьшению уровня аутоантител, а за счет блокирования BlyS предупреждать быстрое восстановление популяции В-лимфоцитов и снижать риск обострения СКВ [23, 28, 30]. Уменьшение концентрации BLyS отмечается также при использовании высоких доз ГК [31]. Следовательно, присоединение к терапии БЛМ позволяет существенно снизить потребность в ГК.

Предположение об эффективности комбинированной терапии дополнительно подтверждается описаниями случаев заболевания у пациентов с СКВ, волчаночным нефритом и синдромом Шёгрена [32–34]. Ранее мы сообщали об успешном применении комбинированной терапии ГИБП у 3 больных СКВ [35].

В настоящее время в клинических исследованиях [7, 36] изучается комбинированная терапия БЛМ и РТМ при кожно-суставной форме СКВ (BLISS-BELIEVE), СКВ (BEAT Lupus), SYNBlSe.

Цель исследования – определение эффективности последовательной (комбинированной) терапии с применением РТМ и БЛМ у пациентов с СКВ.

Пациенты и методы. В исследование включено 12 пациентов (11 женщин и 1 мужчина) с достоверным диагнозом СКВ высокой и средней степени активности (табл. 1).

У 6 пациентов имелись преимущественно кожно-суставные проявления, у 4 – лупус-нефрит и у 3 – васкулит. 4 больных с дебютом СКВ ранее не получали терапию основного заболевания, остальные принимали ГК в дозе от 5 до 90 мг/сут, в 5 случаях были использованы цитостатики. Исходно 6 больных имели необратимые органные повреждения, преимущественно вследствие поражения органа зрения (ангиопатия сетчатки, катаракта), развития аваскулярного некроза.

Назначение ГИБП было обусловлено высокой активностью заболевания, неэффективностью ГК и цитотоксиков, а также наличием сопутствующих заболеваний, ограничивающих применение стандартной терапии. Больным СКВ проведена комбинированная терапия: исходно вводили РТМ в дозе 500–2000 мг с премедикацией 6-метилпреднизолоном от 0,25 до 1 г внутривенно капельно, а затем был назначен БЛМ по стандартной схеме (10 мг/кг 1 раз в месяц).

Таблица 1. Характеристика больных СКВ
Table 1. Characteristics of patients with SLE

Показатель	Значение
Возраст, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	29 [20; 35]
Женщины/мужчины, п	11/1
Средняя длительность заболевания, годы	10
SLEDAI-2K, баллы Ме [25-й; 75-й перцентили]	12 [9,5; 17]
Активность по SLEDAI-2K, п:	
2-й степени	3
3-й степени	9
ИП SLICC/ACR ≥ 1 , п (%)	6 (50)
Поражение органов и систем, п (%):	
люпус-нефрит	4 (33)
вовлечение периферической нервной системы	1 (8)
васкулит	3 (25)
поражение кожи	6 (50)
вовлечение слизистых оболочек	6 (50)
артрит	8 (67)
серозит	2 (17)
гематологические нарушения	8 (67)
Предшествующая терапия, п (%):	
не проводилась	4 (33)
ГК	8 (67)
ПТ ГК	8 (67)
ПТ ЦФ	3 (25)
ММФ	4 (33)
МТ	2 (17)
противомалярийные препараты	5 (42)
ВВИГ	5 (42)

Примечание. SLEDAI-2K – Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index, модификация 2000 г; ИП SLICC/ACR – индекс повреждения, разработанный Systemic Lupus International Collaborating Clinics / American College of Rheumatology; ПТ – пульс-терапия; ЦФ – циклофосфан; ММФ – миофенолат мофетил; МТ – метотрексат; ВВИГ – внутривенный иммуноглобулин.

Note. SLEDAI-2K – Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index, the 2000 modification; SLICC/ACR DI – Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index; PT – pulse therapy; CP – cyclophosphamide; MPM – mycophenolate mofetil; MTX – methotrexate; IVIG – intravenous immunoglobulin.

Срок наблюдения – 1 год. 8 пациентов начали получать БЛМ через 1–4 мес, а 4 пациента – через 5–7 мес после введения РТМ. Оценка активности заболевания и лабораторных показателей крови осуществлена в момент первого введения БЛМ (визит 1). В дальнейшем контрольные визиты осуществлялись 1 раз в 3 мес. Визит 2 состоялся через 4 мес (n=12), визит 3 – через 7 мес (n=10), визит 4 – через 10 мес (n=5) после начала лечения БЛМ. У части пациентов удалось провести промежуточный анализ лабораторных и клинических проявлений СКВ.

Для оценки результатов использовали индекс активности SLEDAI-2K, индекс обострения SFI (SELENA Flare Index; умеренное, тяжелое обострение), индекс ответа на терапию SRI (Systemic Lupus Erythematosus Responder Index), ИП SLICC/ACR.

Статистическая обработка результатов проводилась с применением программы Statistica 7.0 (StatSoft, США). Результаты представлены в виде медианы (Ме), 25-го; 75-го перцентилей. Применялись методы описательной статистики.

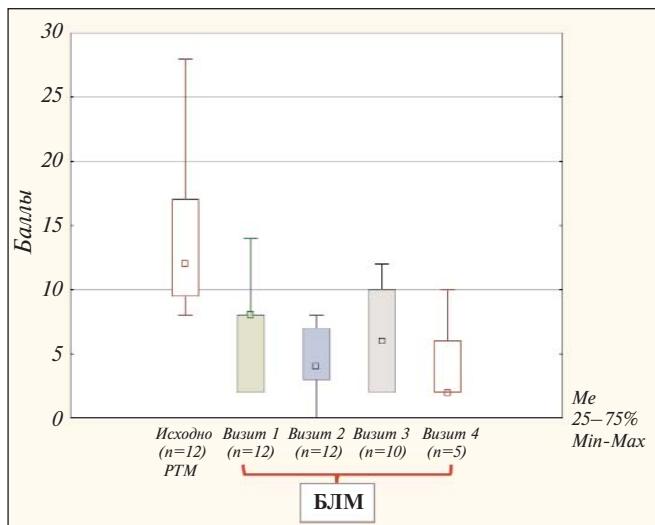


Рис. 1. Динамика SLEDAI-2K¹
Fig. 1. SLEDAI-2K dynamics

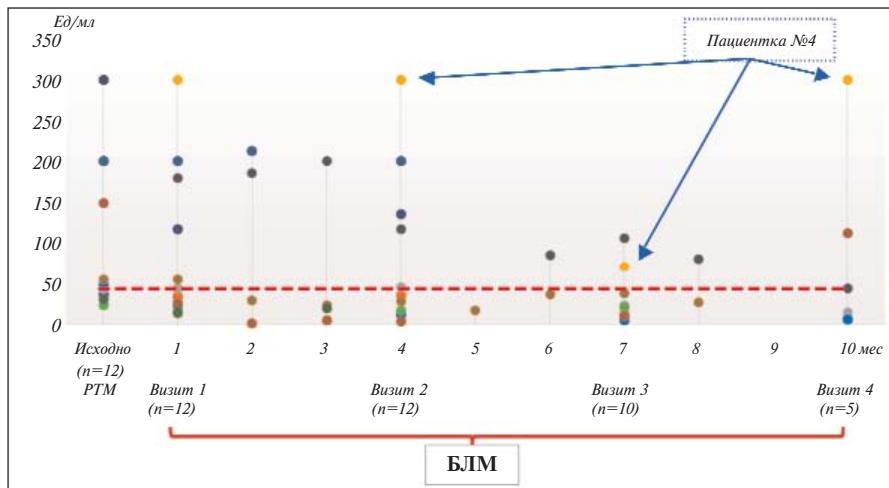


Рис. 2. Изменение уровня АТ к дс-ДНК
Fig. 2. Change in anti-ds-DNA Ab levels

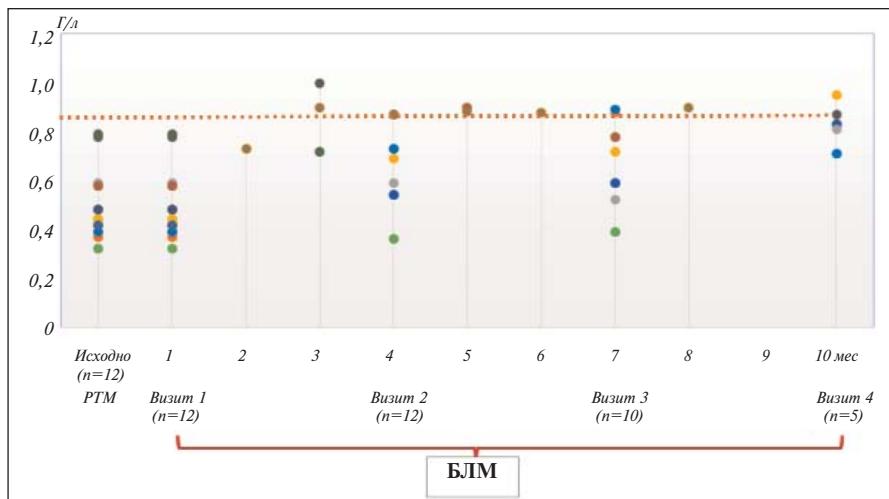


Рис. 3. Динамика уровня C3-компоненты комплемента
Fig. 3. Changes in complement C3 levels

Протокол исследования одобрен комитетом по этике ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой». Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Результаты. На фоне терапии РТМ у 8 из 12 пациентов получен клинико-иммунологический ответ. Исходно до введения РТМ Me SLEDAI-2K составляла 12 [9,5; 17] баллов, к 1-й инфузии БЛМ – 8 [2; 8] баллов. На фоне последующих инфузий БЛМ снижение и/или сохранение низкой степени активности заболевания достигнуто у 10 пациентов, преимущественно к 3-му и 6-му месяцу лечения БЛМ. К визиту 2 Me SLEDAI-2K составляла 4 [3; 7], к визиту 3 – 6 [2; 10], а к визиту 4 – 2 [2; 6] балла. У одного больного (№5) через 9 мес, несмотря на снижение активности заболевания (SLEDAI-2K уменьшился с 9 до 4 баллов), отмечался рецидив СКВ из-за задержки с проведением инфузии БЛМ. У другой пациентки (№3) с торpidным течением заболевания, наличием распространенных кожных высыпаний, поражением слизистых оболочек и иммунологическими нарушениями наблюдалась недостаточная эффективность терапии. Однако у нее уменьшилась площадь распространения кожных высыпаний, купирована энантема и снижена доза ГК, которая составляла исходно и на протяжении многих лет ≥15 мг/сут. Динамика SLEDAI-2K у пациентов представлена на рис. 1.

На фоне лечения отмечалось постепенное снижение уровня АТ к дс-ДНК. Исходно, до применения РТМ, Me АТ к дс-ДНК составляла 101 [39; 250] Ед/мл, а на момент визитов 1, 2, 3 и 4 – 38 [23; 147], 34 [13; 134], 20 [9; 38] и 28 [6; 112] Ед/мл соответственно (рис. 2). Me концентрации С3-компонента комплемента повышалась с 0,44 [0,39; 0,59] до 0,68 [0,5; 0,88] г/л к визиту 1 и до 0,83 [0,81; 0,87] г/л к визиту 4 (рис. 3); Me уровня С4-компонента комплемента – с 0,06 [0,031; 0,1] до 0,1 [0,07; 0,16] и 0,16 [0,15; 0,18] г/л соответственно (рис. 4). Больная №4 получила всего 5 инфузий БЛМ. Через 2 мес после последнего введения ГИБП у нее отмечено значимое нарастание концентрации АТ к дс-ДНК, тем не менее обострение СКВ не зафиксировано.

У больных СКВ лечение ГИБП приводило к снижению содержания IgG. Исходно, до применения РТМ, Me уровня IgG составляла 17,5 [10; 22,9] г/л, а к визитам 1 и 4 – 12,8 [10; 17,6] и 11 [9,1; 11] г/л соответственно, но в целом на фоне лечения уровень IgG оставался в пределах нормы (рис. 5). Также зафиксировано снижение Me концентрации IgM с 2,3 [1,1; 2,6] г/л исходно до 0,71 [0,5,1; 0,9] и 0,5 [0,35;

¹ Цветные рисунки к этой статье см. на сайте журнала: mjt.ima-press.net

0,55] г/л на момент визитов 1 и 4 соответственно. Концентрация IgA сохранялась в пределах нормы, и ее Мe составляла исходно 2,3 [0,9; 3,9] г/л, а к визитам 1 и 4 – 2,7 [2,1; 3,92] и 2,2 [1,35; 3,4] г/л. Несмотря на такую динамику, тяжелых инфекций у пациентов не зарегистрировано.

Одной из целей комбинированной терапии РТМ и БЛМ являлось максимально возможное снижение дозы пероральных ГК. Исходно 10 пациентов с высокой и средней степенью активности заболевания получали ГК в перерасчете на преднизолон в дозе от 2,5 до 15 мг/сут (табл. 2). Исключением являлись 2 больных: одна пациентка (№8) с явлениями васкулита, поражением периферической нервной системы и почек уже получала ГК по 60 мг/сут до поступления в клинику и соответственно до начала комбинированной терапии. Другая пациентка (№1) с васкулитом принимала преднизолон по 20 мг/сут. Обеим больным потребовалась пульс-терапия ЦФ, который у больной №8 был заменен на ММФ. С учетом поражения почек и васкулита 4 пациента получали ММФ на протяжении всего наблюдения.

После присоединения к терапии БЛМ доза пероральных ГК была снижена более чем на четверть у 7 пациентов, использовавших средние и высокие дозы ГК. У 3 больных доза не менялась и составляла 2,5–5 мг/сут. У 1 пациентки удалось полностью отменить ГК, еще у 1 (№12) на протяжении наблюдения ГК не применялись. Обострений у них не отмечено. Больная №8, с исходно высокой дозой ГК к концу исследования, получала ГК по 1/4 таблетки в сутки, у нее наблюдалась полная клинико-лабораторная ремиссия.

У 6 из 8 пациентов, ранее получавших ГК, ИП варьировался от 1 до 5 баллов. Тем не менее за время наблюдения новых органных повреждений не выявлено ни в одном случае.

Обсуждение. В настоящее время комбинированная терапия РТМ и БЛМ является перспективной схемой лечения СКВ. К 2014 г. были описаны единичные случаи успешного ее применения у пациентов с СКВ и болезнью Шёгрена [32, 33]. Так, Т. Kraaij и соавт. [33] представили данные о применении комбинированной терапии у пациентки 32 лет с прогрессирующим лупус-нефритом. Авторы обратили внимание на неэффективность иммunoупрессивной терапии, включавшей ММФ, ГК. После назначения РТМ достигнут частичный ответ, отмечалось снижение протеинурии с 9 до 3,5 г/сут. Через 7 мес начата терапия БЛМ. В связи с развитием нежелательных явлений (тошнота, трепор, потеря массы тела) ММФ и ГК были отменены. Через 18 мес пациентка находилась на монотерапии БЛМ, были достигнуты ремиссия, нормализация уровня АТ к дс-ДНК, С3-,

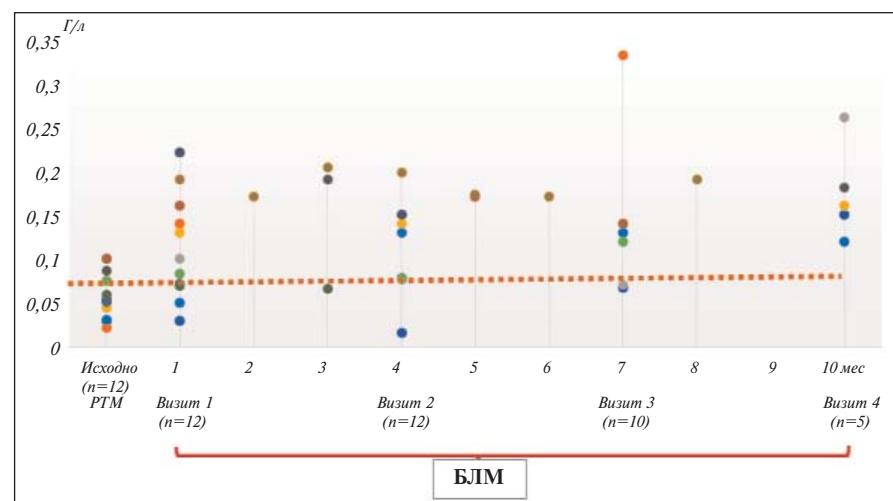


Рис. 4. Динамика уровня С4-компонентна комплемента
Fig. 4. Changes in complement C4 levels

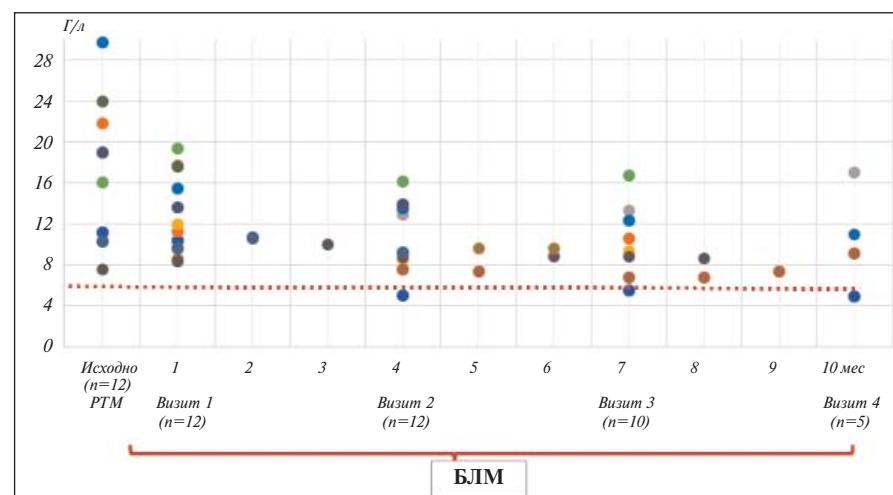


Рис. 5. Изменение содержания IgG
Fig. 5. Change in IgG levels

С4-компонентов комплемента, снижение количества циркулирующих В-клеток.

В последние годы проводятся крупные клинические исследования, в которых оценивается данная схема терапии. Так, протокол BLISS-BELIEVE [36] предусматривает применение РТМ у больных СКВ с дальнейшим переходом на БЛМ в подкожной форме в дозе 200 мг/нед. Однако в данное исследование могут быть включены только пациенты с поражением кожи, суставов, слизистых оболочек при отсутствии изменений со стороны жизненно важных органов, что ограничивает возможность изучения эффективности комбинированной терапии при более тяжелых проявлениях заболевания.

Т. Kraaij и соавт. [37] приводят данные 11 больных рефрактерной к стандартной терапии СКВ, у 10 из которых было поражение почек. На фоне комбинированного применения РТМ и БЛМ в этой группе достигнуты выраженное снижение активности заболевания, улучшение иммунологических параметров крови (уровня АТ к дс-ДНК, С3-, С4-компонентов комплемента), снижение и поддержание на низком уровне числа В-клеток. У 11 пациентов с лупус-нефритом наблю-

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ / ORIGINAL INVESTIGATIONS

Таблица 2. Доза пероральных ГК в динамике, мг (в пересчете на преднизолон)
Table 2. The dose of oral GCs (calculated with reference to prednisolone) over time, mg

№ пациента	Исходно (до введения РТМ)	1 (первое введение БЛМ)	Визит			Динамика
			2	3	4	
1	20	20	15	15	13,75	↓
2	7,5	5	5	5		↓
3	15	15	15	13,75	10	↓
4	5	5	5	5	5	=
5	10	10	10	10	7,5	↓
6	15	10	8,75	7,5		↓
7	5	5	5			=
8	60	7,5	10	2,5	1,25	↓↓
9	10	2,5	0	0		↓↓
10	10	10	10	5		↓
11	2,5	2,5	2,5	2,5		=
12	0	0	0			=

дался ответ на терапию. Следует отметить, что пациенты получали иммуносупрессивную терапию. Позже опубликовано не менее интересное сообщение о снижении концентрации NETs после последовательного введения ГИБП, что также может благотворно влиять на клеточный гомеостаз [12]. Еще в одной работе T. Kraaij и соавт. [38] представлены данные о частоте развития инфекционных осложнений у 16 пациентов с СКВ, получавших сочетание РТМ и БЛМ. Только у 1 из них зафиксировано развитие серьезной инфекции, которая потребовала госпитализации. У 4 пациентов были зарегистрированы легкие формы (поражение верхних и нижних отделов респираторного тракта, мочевая инфекция и др.), у 2 из них отмечено значимое снижение уровня IgG (до 2,5–3,4 г/л), что связывали с проведением сопутствующей иммуносупрессивной терапии.

В 2018 г. R. Gualtierotti и соавт. [34] сообщили об успешном применении РТМ и БЛМ у 3 пациентов с СКВ. В исследовании продемонстрировано повышение концентрации BlyS после введения РТМ и значимое ее снижение после назначения БЛМ. У этих пациентов удалось получить длительную ремиссию, а в последующем снизить дозу пероральных ГК или отменить их.

В нашей работе последовательная терапия РТМ и БЛМ оказалась эффективной у большинства пациентов с СКВ. Она обеспечивала уменьшение как клинической, так и иммунологической активности заболевания к моменту первого введения БЛМ, а также дальнейшее нарастание клинического эффекта в течение последующего наблюдения. Кроме того, комбинированное применение ГИБП позволило использовать в качестве инициирующей терапии при обострении СКВ средние и низкие дозы ГК с последующим их снижением. Безусловно, говорить о полном отказе от цитостатической терапии при наличии показаний в настоящее время невозможно, пациентам с поражением жизненно важных органов следует назначать иммуносупрессивные препараты.

В настоящем наблюдении ЦФ получали 2, ММФ – 4 пациента с люпус-нефритом и васкулитом. За время наблюдения мы не зафиксировали новых необратимых органных повреждений.

У наших пациентов за весь период исследования не выявлено серьезных инфекций. Уровень IgG в большинстве случаев сохранялся в пределах нормы. У 1 больной (№1) с явлениями васкулита, которой дополнительно ежемесячно требовалось проведение пульс-терапии ЦФ, отмечено снижение концентрации IgG в динамике, что наблюдали также T. Kraaij и соавт. [38], однако у этой пациентки не было признаков инфекционных осложнений.

Пока невозможно оценить эффективность терапии в зависимости от длительности интервала между введением РТМ и назначением БЛМ, что объясняется небольшим числом пациентов, наличием различий в активности заболевания и тяжести поражения органов и систем. В то же время дан-

ные литературы об увеличении концентрации BlyS через 3–4 мес после введения РТМ могут являться основанием для более раннего начала анти-BlyS-терапии (БЛМ). Поскольку нарастание уровня BlyS ассоциируется с ранним обострением [28], лечение БЛМ целесообразно начинать в первые 3 мес после последнего введения РТМ, что может предупредить обострение СКВ. Длительность применения БЛМ, на наш взгляд, должна составлять более года. Такая терапия может способствовать достижению и поддержанию ремиссии, но для уточнения ее оптимальной продолжительности необходимы дополнительные исследования.

С учетом имеющихся данных большой интерес представляет изучение концентрации BlyS на разных этапах последовательной терапии ГИБП с целью выявления потенциальных кандидатов для такой терапии и определения оптимального срока для назначения БЛМ.

Заключение. Таким образом, хотя на сегодняшний день комбинация ГИБП не получила широкого применения при других заболеваниях, имеются серьезные основания для изучения комбинированной терапии БЛМ и РТМ при СКВ. Стойкая активность заболевания, которая, несмотря на использование современных методов лечения, наблюдается у многих пациентов, оправдывает проведение таких исследований. Их результаты могут изменить существующую парадигму лечения и позволят пациентам с СКВ прекратить прием обычных, часто токсичных препаратов.

Последовательное применение РТМ и БЛМ может способствовать:

- быстрому и эффективному снижению активности заболевания;
- нормализации лабораторных маркеров СКВ (уровня АТ к дс-ДНК, С3-, С4-компонентов комплемента);
- уменьшению дозы пероральных ГК и как следствие – риска развития необратимых органных повреждений.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Насонов ЕЛ, редактор. Системная красная волчанка. В кн.: Ревматология. Российские клинические рекомендации. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2017. С. 113-41. [Nasonov EL, editor. Systemic lupus erythematosus. In: *Revmatologiya. Rossiiskie klinicheskie rekomendatsii* [Rheumatology. Russian clinical guidelines]. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. P. 113-41].
2. Wilhelm TR, Magder LS, Petri M. Remission in systemic lupus erythematosus: durable remission is rare. *Ann Rheum Dis.* 2017 Mar;76(3):547-53. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209489. Epub 2016 Aug 24.
3. Vollenhoven RF, Mosca M, Bertsias G, et al. Treat-to-target in systemic lupus erythematosus: recommendations from an international task force. *Ann Rheum Dis.* 2014 Jun;73(6):958-67. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-205139. Epub 2014 Apr 16.
4. Gladman DD, Urowitz MB, Rahman P, et al. Accrual of organ damage over time in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 2003 Sep;30(9):1955-9.
5. Oglesby A, Shaul AJ, Pokora T, et al. Adverse event burden, resource use, and costs associated with immunosuppressant medications for the treatment of systemic lupus erythematosus: a systematic literature review. *Int J Rheumatol.* 2013;2013:347520. doi: 10.1155/2013/347520. Epub 2013 Apr 3.
6. Соловьев СК, Асеева ЕА, Насонов ЕЛ и др. Возможности и перспективы отмены глюкокортикоидов при системной красной волчанке. Современная ревматология. 2020;14(1):6-11. [Solov'ev SK, Aseeva EA, Nasonov EL, et al. Possibilities and prospects for glucocorticoid withdrawal in systemic lupus erythematosus. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal.* 2020;14(1):6-11. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2020-1-6-11
7. 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.)].
8. Gottschalk T A, Tsantikos E, Hibbs ML. Pathogenic inflammation and its therapeutic targeting in systemic lupus erythematosus. *Front Immunol.* 2015 Oct 28;6:550. doi: 10.3389/fimmu.2015.00550. eCollection 2015.
9. Dai C, Deng Y, Quinlan A, et al. Genetics of systemic lupus erythematosus: immune responses and end organ resistance to damage. *Curr Opin Immunol.* 2014 Dec;31:87-96. doi: 10.1016/j.co.2014.10.004.
- Epub 2014 Oct 25.
10. Kim JM, Park SH, Kim HY, et al. A plasmacytoid dendritic cells type I interferon axis is critically implicated in the pathogenesis of systemic lupus erythematosus. *Int J Mol Sci.* 2015 Jun 23;16(6):14158-70. doi: 10.3390/ijms160614158.
11. Podolska MJ, Biermann MH, Maueröder C, et al. Inflammatory etiopathogenesis of systemic lupus erythematosus: an update. *J Inflamm Res.* 2015 Aug 20;8:161-71. doi: 10.2147/JIR.S70325. eCollection 2015.
12. Hakkim A, Furnrohr BG, Amann K, et al. Impairment of neutrophil extracellular trap degradation is associated with lupus nephritis. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2010 May 25;107(21):9813-8. doi: 10.1073/pnas.0909927107. Epub 2010 May 3.
13. Cancro MP, D'Cruz DP, Khamashta MA. The role of B lymphocyte stimulator (BLyS) in systemic lupus erythematosus. *J Clin Invest.* 2009 May;119(5):1066-73. doi: 10.1172/JCI38010. Epub 2009 May 1.
14. Petri M, Stohl W, Chatham W, et al. Association of plasma B lymphocyte stimulator levels and disease activity in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2008 Aug;58(8):2453-9. doi: 10.1002/art.23678.
15. Roth DA, Thompson A, Tang Y, et al. Elevated BLyS levels in patients with systemic lupus erythematosus: Associated factors and responses to belimumab. *Lupus.* 2016 Apr; 25(4):346-54. doi: 10.1177/0961203315604909. Epub 2015 Sep 18.
16. Cambridge G, Leandro MJ, Teodorescu M, et al. B cell depletion therapy in systemic lupus erythematosus: effect on autoantibody and antimicrobial antibody profiles. *Arthritis Rheum.* 2006 Nov;54(11): 3612-22. doi: 10.1002/art.22211.
17. Mota P, Reddy V, Isenberg D. Improving B-cell depletion in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *Expert Rev Clin Immunol.* 2017 Jul;13(7):667-76. doi: 10.1080/1744666X.2017.1259068. Epub 2016 Nov 25.
18. Цанян МЭ, Соловьев СК, Новиков АА и др. Эффективность терапии ритуксимабом у больных рефрактерной к стандартной терапии системной красной волчанкой при длительном динамическом наблюдении. Научно-практическая ревматология. 2014;52(2):159-68. [Tsanyan ME, Solov'ev SK, Novikov AA, et al. Effectiveness of rituximab therapy in patients with systemic lupus erythematosus refractory to standard therapy with long-term dynamic follow-up. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2014;52(2):159-68. (In Russ.)].
19. Merrill JT, Neuwelt CM, Wallace DJ, et al. Efficacy and safety of rituximab in moderately-to-severely active systemic lupus erythematosus: the randomized, double-blind, phase II/III systemic lupus erythematosus evaluation of rituximab trial. *Arthritis Rheum.* 2010 Jan;62(1):222-33. doi: 10.1002/art.27233.
20. Rovin BH, Furie R, Latinis K, et al. Efficacy and safety of rituximab in patients with active proliferative lupus nephritis: the Lupus Nephritis Assessment with Rituximab study. *Arthritis Rheum.* 2012 Apr;64(4): 1215-26. doi: 10.1002/art.34359. Epub 2012 Jan 9.
21. Furie R, Petri M, Zamani O, et al. A phase III, randomized, placebocontrolled study of belimumab, a monoclonal antibody that inhibits B lymphocyte stimulator, in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2011 Dec;63(12):3918-30. doi: 10.1002/art.30613.
22. Navarra SV, Guzman RM, Gallacher AE, et al. Efficacy and safety of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus: a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2011 Feb 26;377(9767): 721-31. doi: 10.1016/S0140-6736(10)61354-2. Epub 2011 Feb 4.
23. Stohl W, Hiepe F, Latinis KM, et al. Belimumab reduces autoantibodies, normalizes low complement levels, and reduce select B cell populations in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2012 Jul;64(7):2328-37. doi: 10.1002/art.34400.
24. Асеева ЕА, Соловьев СК, Меснянкина АА и др. Опыт применения белимумаба у больных системной красной волчанкой. Научно-практическая ревматология. 2015;53(3):329-35. [Aseeva EA, Solov'ev SK, Mesnyankina AA, et al. Experience of using belimumab in patients with systemic lupus erythematosus. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2015; 53(3):329-35. (In Russ.)].
25. Nakayamada S, Iwata S, Tanaka Y. Relevance of lymphocyte subsets to B cell-targeted therapy in systemic lupus erythematosus. *Int J Rheum Dis.* 2015 Feb;18(2): 208-18. doi: 10.1111/1756-185X.12534. Epub 2015 Jan 3.
26. Pipe J, Meijer JM, Bootsma H, et al. Clinical and histologic evidence of salivary gland restoration supports the efficacy of rituximab treatment in Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum.* 2009 Nov;60(11):3251-6. doi: 10.1002/art.24903.
27. Pollard RP, Abdulahad WH, Vissink A, et al. Serum levels of BAFF, but not APRIL, are increased after rituximab treatment in patients with primary Sjogren's syndrome: data from a placebo-controlled clinical trial. *Ann Rheum Dis.* 2013 Jan;72(1):146-8. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202071. Epub 2012 Jul 31.
28. Carter LM, Isenberg DA, Ehrenstein MR. Elevated Serum BAFF Levels Are Associated With Rising Anti—Double-Stranded DNA Antibody Levels and Disease Flare Following B Cell Depletion Therapy in Systemic Lupus

- Erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2013 Oct;65(10):2672-9. doi: 10.1002/art.38074.
29. Jacobi AM, Huang W, Wang T, et al. Effect of long-term belimumab treatment on B cells in systemic lupus erythematosus: extension of a phase II, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study. *Arthritis Rheum.* 2010 Jan;62(1):201-10. doi: 10.1002/art.27189.
30. Меснянкина АА, Соловьев СК, Асеева ЕА и др. Влияние генно-инженерных биологических препаратов на субпопуляции В-лимфоцитов у больных системной красной волчанкой. Современная ревматология. 2019;13(1):35-43. [Mesnyankina AA, Solov'ev SK, Aseeva EA, et al. Effect of biological agents on B-lymphocyte subpopulations in patients with systemic lupus erythematosus. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal.* 2019;13(1):35-43. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2019-1-35-43
31. Stohl W, Metyas S, Tan SM, et al. B lymphocyte stimulator overexpression in patients with systemic lupus erythematosus: longitudinal observations. *Arthritis Rheum.* 2003 Dec;48(12):3475-86. doi: 10.1002/art.11354.
32. De Vita S, Quartuccio L, Salvin S, et al. Sequential therapy with belimumab followed by rituximab in Sjogren's syndrome associated with B-cell lymphoproliferation and overexpression of BAFF: evidence for long-term efficacy. *Clin Exp Rheumatol.* Jul-Aug 2014; 32(4):490-4. Epub 2014 May 7.
33. Kraaij T, Huizinga TW, Rabelink TJ, et al. Belimumab after rituximab as maintenance therapy in lupus nephritis. *Rheumatology (Oxford).* 2014 Nov;53(11):2122-4. doi: 10.1093/rheumatology/keu369. Epub 2014 Sep 8.
34. Gualtierotti R, Borghi MO, Gerosa M, et al. Successful sequential therapy with rituximab and belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus: a case series. *Clin Exp Rheumatol.* Jul-Aug 2018;36(4): 643-47. Epub 2018 Feb 27.
35. Меснянкина АА, Соловьев СК, Александрова ЕН и др. Динамика субпопуляции В-лимфоцитов у больных системной красной волчанкой на фоне терапии генно-инженерными биологическими препаратами. Научно-практическая ревматология. 2017;55(3):252-60. [Mesnyankina AA, Solov'ev SK, Aleksandrova EN, et al. Dynamics of B-lymphocyte subpopulation in patients with systemic lupus erythematosus during therapy with genetically engineered biological drugs. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2017; 55(3):252-60. (In Russ.)].
36. Onno Teng YK, Bruce IN, Diamond B, et al. Phase III, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, 104-week study of subcutaneous belimumab administered in combination with rituximab in adults with systemic lupus erythematosus (SLE): BLISS-BELIEVE study protocol. *BMJ Open.* 2019 Mar 20;9(3):e025687. doi: 10.1136/bmjopen-2018-025687.
37. Kraaij T, Kamerling SW, de Rooij E, et al. Synergetic b-cell immunomodulation with rituximab and belimumab is clinically effective in severe and refractory systemic lupus erythematosus – the synbiose proof-of-concept study. *Ann Rheum Dis.* 2017;76:871. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-eular.2364
38. Kraaij T, Kamerling SWA, de Rooij E, et al. The NET-effect of combining rituximab with belimumab in severe systemic lupus erythematosus. *J Autoimmun.* 2018 Jul;91:45-54. doi: 10.1016/j.jaut.2018.03.003. Epub 2018 Apr 7.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

22.05.2020/17.07.2020/25.07.2020

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.

Меснянкина А.А. <https://orcid.org/0000-0001-5411-7317>

Соловьев С.К. <https://orcid.org/0000-0002-5206-1732>

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

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

Демидова Н.В. <https://orcid.org/0000-0003-3065-4235>

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

Долгосрочная эффективность и безопасность нетакимаба при лечении анкилозирующего спондилита: результаты международного многоцентрового рандомизированного двойного слепого клинического исследования III фазы ВСД-085-5/ASTERA

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

¹ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург; ²ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва; ³Санкт-Петербургское ГБУЗ «Клиническая ревматологическая больница № 25», Санкт-Петербург; ⁴Учреждение здравоохранения «1-я городская клиническая больница», Минск, Республика Беларусь; ⁵ГУ «Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии», Минск, Республика Беларусь; ⁶ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону; ⁷ЧУЗ «Клиническая больница «РЖД-Медицина» города Саратов», Саратов; ⁸Санкт-Петербургское ГБУЗ «Городская поликлиника №38», Санкт-Петербург; ⁹ГБУЗ Нижегородской области «Нижегородская областная клиническая больница им. Н.А. Семашко», Нижний Новгород; ¹⁰ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, Красноярск; ¹¹БУЗ Омской области «Областная клиническая больница», Омск; ¹²ОГБУЗ «Иркутская городская клиническая больница № 1», Иркутск; ¹³ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва; ¹⁴КГБУЗ «Городская больница № 4, г. Барнаул», Барнаул; ¹⁵ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань; ¹⁶ЧУЗ «Клиническая больница «РЖД-Медицина» города Смоленск», Смоленск; ¹⁷ГБУЗ «Городская клиническая больница № 15 им. О.М. Филатова» Департамента здравоохранения города Москвы, Москва; ¹⁸ГБУЗ «Челябинская областная клиническая больница», Челябинск; ¹⁹ГБУЗ «Ленинградская областная клиническая больница», Санкт-Петербург; ²⁰ГБУЗ Архангельской области «Первая городская клиническая больница им. Е.Е. Волович», Архангельск; ²¹ЗАО «БИОКАД», Санкт-Петербург

¹Россия, 191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41; ²Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; ³Россия, 190068, Санкт-Петербург, ул. Большая Подьяческая, 30; ⁴Республика Беларусь, 220013, Минск, проспект Независимости, 64; ⁵Республика Беларусь, 220045, Минск, ул. Семашко, 8; ⁶Россия, 344022, Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29; ⁷Россия, 410004, Саратов, 1-й Станционный проезд, 7; ⁸Россия, 191015, Санкт-Петербург, ул. Кавалергардская, 26А; ⁹Россия, 603126, Нижний Новгород, ул. Родионова, 190; ¹⁰Россия, 660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1; ¹¹Россия, 644111, Омск, ул. Березовая, 3; ¹²Россия, 664046, Иркутск, ул. Байкальская, 118; ¹³Россия, 119991, Москва, ул. Большая Пироговская, 2-4; ¹⁴Россия, 656050, Барнаул, ул. имени А. Юрина, 166А; ¹⁵Россия, 420012, Казань, ул. Бутлерова, 49; ¹⁶Россия, 214025, Смоленск, 1-й Краснофлотский пер., 15; ¹⁷Россия, 111539, Москва, ул. Вешняковская, 23; ¹⁸Россия, 454048, Челябинск, ул. Воровского, 70; ¹⁹Россия, 194291, Санкт-Петербург, проспект Луначарского, 45-49; ²⁰Россия, 163001, Архангельск, ул. Суворова, 1; ²¹Россия, 198515, Санкт-Петербург, пос. Стрельна, ул. Связи, 34А

Нетакимаб (HTK) – гуманизированное моноклональное антитело к интерлейкину 17A. На сегодняшний день препарат одобрен для терапии анкилозирующего спондилита (AC), псoriатического артрита и бляшечного псoriаза. В статье приведены данные, полученные в ходе 52 нед наблюдения за пациентами с AC в исследовании III фазы ASTERA.

Цель исследования – изучить эффективность и безопасность HTK при длительном применении у пациентов с активным AC. **Пациенты и методы.** В исследование включено 228 больных активным AC с неэффективностью нестероидных противовоспалительных препаратов или генно-инженерных биологических препаратов, которые были randomизированы в соотношении 1:1 в группу HTK 120 мг или группу плацебо. Препарат вводился подкожно на неделях 0, 1, 2 и далее 1 раз в 2 нед. Пациенты, получавшие плацебо и достигшие 20% улучшения по критериям ASAS (ASAS20) на неделе 16, были исключены из исследования. Пациенты, получавшие плацебо и не достигшие ответа ASAS20 на неделе 16, были переведены на подкожное введение 120 мг HTK в режиме 1 раз в 2 нед. Длительность наблюдения составила 52 нед.

Результаты и обсуждение. Пациенты с активным AC, которым вводили HTK, чаще отвечали на лечение, чем больные, получавшие плацебо. Доля лиц, достигших 40% улучшения (ASAS40) на фоне лечения HTK, увеличивалась на протяжении всего периода наблюдения и составила 80,7% на неделе 52. Положительная динамика была достигнута по всем применявшимся клинико-лабораторным показателям активности AC. Отмечалось также уменьшение воспалительных изменений по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ). Нежелательные явления (НЯ) были представлены в основном лабораторными отклонениями и инфекциями верхних дыхательных путей. Связанные с терапией НЯ регистрировались не более чем у трети пациентов и имели легкую или среднюю степень тяжести. Тяжелые НЯ были единичными.

Заключение. Ответ на терапию HTK формируется в первые недели применения препарата и нарастает на протяжении года. Профиль безопасности HTK при длительном лечении в целом благоприятный.

Ключевые слова: нетакимаб; анкилозирующий спондилит; рентгенологический аксиальный спондилоартрит; ингибиторы интерлейкина 17.

Контакты: Инна Зарабиевна Гайдукова; Ubp1976@list.ru

Для ссылки: Мазуров ВИ, Эрдес ШФ, Гайдукова ИЗ и др. Долгосрочная эффективность и безопасность нетакимаба при лечении анкилозирующего спондилита: результаты международного многоцентрового randomизированного двойного слепого клинического исследования III фазы BCD-085-5/ASTERA. Современная ревматология. 2020;14(4):39–49. DOI: 10.14412/1996-7012-2020-4-39-49

Long-term efficacy and safety of netakimab in the treatment of ankylosing spondylitis: results of Phase III international, multicenter, randomized double-blind clinical trial BCD-085-5/ASTERA

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

¹I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg;

²V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow; ³Clinical Rheumatology Hospital Twenty-Five, Saint Petersburg; ⁴First City Clinical Hospital, Minsk; ⁵Minsk Research and Practical Center for Surgery, Transplantology, and Hematology, Minsk; ⁶Rostov State Medical University, Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don; ⁷RhD-Meditsina Clinical Hospital of the City of Saratov, Saratov; ⁸City Polyclinic Thirty-Eight, Saint Petersburg; ⁹N.A. Semashko Nizhny Novgorod Regional Clinical Hospital, Nizhny Novgorod;

¹⁰Professor V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Ministry of Health of Russia, Krasnoyarsk; ¹¹Regional Clinical Hospital, Omsk; ¹²Irkutsk City Clinical Hospital One, Irkutsk; ¹³I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow; ¹⁴City Hospital Four of the City of Barnaul, Barnaul; ¹⁵Kazan State Medical University, Ministry of Health of Russia, Kazan; ¹⁶RhD-Meditsina Clinical Hospital of the City of Smolensk, Smolensk; ¹⁷O.M. Filatov City Clinical Hospital Fifteen, Moscow Healthcare Department, Moscow; ¹⁸Chelyabinsk Regional Clinical Hospital, Chelyabinsk;

¹⁹Leningrad Regional Clinical Hospital, Saint Petersburg; ²⁰E.E. Volosevich First City Clinical Hospital, Arkhangelsk; ²¹JSC «BIOCAD», Saint Petersburg

¹41, Kirochnaya St., Saint Petersburg 191015, Russia; ²34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia;

³30, Bolshaya Pod'yacheskaya St., Saint Petersburg 190068, Russia; ⁴64, Independence Prospect, Minsk 220013, Republic of Belarus; ⁵8, Semashko St., Minsk 220045, Republic of Belarus; ⁶29, Nakhichevansky Lane, Rostov-on-Don 344022, Russia; ⁷7, First Stantsionnyi Passage, Saratov 410004, Russia; ⁸26A, Kavalergardskaya St.,

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ / ORIGINAL INVESTIGATIONS

Saint Petersburg 191015, Russia; ⁹190, Rodionov St., Nizhny Novgorod 603126, Russia; ¹⁰1, Partisan Zheleznyak St., Krasnoyarsk 660022, Russia; ¹¹3, Berezovaya St., Omsk 644111, Russia; ¹²118, Baikalskaya St., Irkutsk 664046, Russia; ¹³2-4, Bolshaya Pirogovskaya St., Moscow 119991, Russia; ¹⁴166A, A. Yurin St., Barnaul 656050, Russia; ¹⁵49, Butlerov St., Kazan 420012, Russia; ¹⁶15, First Krasnoflotsky Lane, Smolensk 214025, Russia; ¹⁷23, Veshnyakovskaya St., Moscow 111539, Russia; ¹⁸70, Vorovsky St., Chelyabinsk 454048, Russia; ¹⁹45-49, Lunacharsky Prospect, Saint Petersburg 194291, Russia; ²⁰1, Suvorov St., Arkhangelsk 163001, Russia; ²¹34A, Svyaz St., Strelna Settlement, Saint Petersburg 198515, Russia

Netakimab (NTK) is a humanized anti-interleukin-17A monoclonal antibody. To date, the drug has been approved to treat ankylosing spondylitis (AS), psoriatic arthritis, and plaque psoriasis. The paper gives the data obtained during 52-week follow-up of AS patients in the phase III ASTERA study.

Objective: to study the efficacy and safety of NTK when used long in patients with active AS.

Patients and methods. The investigation enrolled 228 patients with active AS, in whom nonsteroidal anti-inflammatory drugs or biological agents were ineffective. The patients were randomized in a 1:1 ratio to receive NTK 120 mg or placebo. The drug was administered subcutaneously at weeks 0, 1, 2, and then once every 2 weeks. Patients who received placebo and achieved a 20% improvement according to the ASAS criteria (ASAS20) were excluded from the study at week 16. At this week, patients who took placebo and did not achieve an ASAS20 response were switched to subcutaneous NTK at 120 mg dose once every two weeks. The follow-up period was 52 weeks.

Results and discussion. Patients with active AS who received NTK were more likely to respond to treatment than those who took placebo. The proportion of people who achieved 40% improvement (ASAS40) during treatment with NTK increased throughout the follow-up period and amounted to 80.7% at week 52. Positive changes were achieved in all used clinical and laboratory parameters of AS activity. There was also a decrease in inflammatory changes, as shown by magnetic resonance imaging (MRI). The adverse events (AEs) were mainly laboratory abnormalities and upper respiratory tract infections. Treatment-related AEs were recorded in no more than one third of patients and they were mild to moderate. Severe AEs were singular.

Conclusion. Response to NTK therapy generates in the first weeks of drug use and increases throughout a year. The safety profile of NTK when used long is generally favorable.

Keywords: netakimab; ankylosing spondylitis; radiographic axial spondyloarthritis; interleukin-17 inhibitors.

Contact: Inna Zurabievna Gaydukova; Ubp1976@list.ru

For reference: Mazurov VI, Erdes ShF, Gaydukova IZ, et al. Long-term efficacy and safety of netakimab in the treatment of ankylosing spondylitis: results of Phase III international, multicenter, randomized double-blind clinical trial BCD-085-5/ASTERA. Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal. 2020;14(4):39–49. DOI: 10.14412/1996-7012-2020-4-39-49

Анкилозирующий спондилит (АС) – хроническое воспалительное заболевание из группы спондилоартритов, характеризующееся поражением осевого скелета (позвоночника и крестцово-подвздошных суставов, КПС) и частым вовлечением в патологический процесс энтеозисов и периферических суставов. Как правило, АС дебютирует в молодом возрасте и при отсутствии адекватного лечения может приводить к инвалидности [1].

Первой линией терапии АС являются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). У части пациентов НПВП не позволяют адекватно контролировать активность заболевания или теряют со временем первоначальную эффективность. В этом случае требуется назначение генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) [2]. Долгое время единственным классом ГИБП, проявлявших высокую эффективность у пациентов с АС, оставались ингибиторы фактора некроза опухоли α (иФНО α). Однако они не всегда обеспечивают положительные результаты и в ряде случаев вызывают нежелательные явления (НЯ), препятствующие продолжению терапии [3, 4]. Еще недавно пациенты, которые по тем или иным причинам не могли получать иФНО α , фактически не имели терапевтической альтернативы.

Изучение роли интерлейкина 17 (ИЛ17) в патогенезе иммуновоспалительных заболеваний позволило выдвинуть гипотезу о потенциальной эффективности блокады ИЛ17 у пациентов с АС. Первым ингибитором ИЛ17 (иИЛ17), раз-

решенным для применения при АС, стал секукинумаб [5]. Имеющиеся данные показывают, что по эффективности, в том числе при долговременном применении, он сопоставим с иФНО α . Сходные результаты были получены в клинических исследованиях, посвященных применению у больных АС другого ИЛ17 – иксекизумаба [6, 7].

На сегодняшний день установлено, что иИЛ17 обладают значительно меньшей иммуногенностью, чем иФНО α , что предполагает низкую частоту развития вторичной неэффективности. Не исключено, что за счет специфичности мишени применение иИЛ17 ассоциировано с благоприятным профилем безопасности в целом [8].

Нетакимаб (НТК) – оригинальное моноклональное антитело к ИЛ17А, разработанное российской биотехнологической компанией ЗАО «БИОКАД» и разрешенное для применения у пациентов с АС, болячечным псориазом и псориатическим артритом. Ранее в исследованиях III фазы у пациентов с псориазом и псориатическим артритом была подтверждена эффективность и безопасность НТК в дозе 120 мг, в том числе при длительном применении [9, 10]. По результатам 16 нед исследования BCD-085-5/ASTERA была показана эффективность НТК у пациентов с АС: в дозе 120 мг он превосходил по эффективности плацебо [11]. В настоящей работе представлены результаты долговременной оценки эффективности и безопасности НТК, полученные в течение года терапии.

Цель исследования – оценка эффективности и безопасности НТК при его использовании на протяжении 52 нед у пациентов с активным АС.

Пациенты и методы. BCD-085-5/ASTERA – международное многоцентровое рандомизированное плацебо-контролируемое клиническое исследование III фазы у пациентов с активным АС (ClinicalTrials.gov NCT03447704). Набор пациентов в исследование осуществлялся с 9 февраля по 7 сентября 2018 г. в 19 центрах на территории Российской Федерации и 2 центрах в Республике Беларусь. Было получено одобрение этического комитета каждого центра. Исследование соответствует стандартам надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice, GCP) и принципам Хельсинской декларации в редакции 2013 г.

Критерии отбора и дизайн исследования. Подробное описание критерии включения и дизайна исследования было представлено ранее [11]. В исследование включали взрослых пациентов (18–65 лет), соответствовавших модифицированным Нью-Йоркским критериям АС (1984). Обязательным требованием являлись сохраняющаяся активность АС (Батский индекс активности АС – Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index, BASDAI $\geq 4,0$ баллов [12]) и интенсивность боли в позвоночнике $\geq 4,0$ по числовой рейтинговой шкале (ЧРШ). Допускалось применение не более двух иФНО α в анамнезе.

На начальном этапе исследования 228 пациентов были рандомизированы в соотношении 1:1 в группу исследуемого препарата или плацебо. НТК вводили подкожно в дозе 120 мг на неделях 0, 1, 2 и далее 1 раз в 2 нед до недели 14 включительно. Плацебо применяли в аналогичные сроки. Начиная с недели 16, все участники исследования получали НТК в дозе 120 мг, за исключением пациентов группы плацебо, достигших 20% улучшения по критериям ASAS, – ответ ASAS20 (Assessment of SpondyloArthritis International Society – Международное общество по изучению спондилопатридов [13]) на неделе 16, которые были исключены из исследования. Пациенты группы плацебо, продолжившие участие в исследовании, получали НТК на неделях 16, 17, 18 и далее 1 раз в 2 нед.

Параметры оценки. Эффективность, безопасность и иммуногенность НТК оценивали на протяжении 52 нед.

Параметры эффективности. Изучались следующие показатели:

- ответ ASAS40 – улучшение $\geq 40\%$ и ≥ 2 пункта по шкале 0–10 как минимум в 3 доменах из 4 без ухудшения в оставшемся домене [14];
- ответ ASAS20 – улучшение $\geq 20\%$ и ≥ 1 пункт по шкале 0–10 как минимум в 3 доменах из 4 без ухудшения $\geq 20\%$ и ≥ 1 пункт в оставшемся домене [13];
- ответ ASAS5/6 – улучшение $\geq 20\%$ как минимум в 5 доменах из 6 [14];
- частичная ремиссия ASAS – оценка <2 пунктов по шкале 0–10 в каждом из 4 доменов [13];
- ASDAS-CРБ (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score по уровню СРБ) [15];
- BASDAI [12];
- BASFI (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index) [16];
- BASMI (Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index) [17];
- MASES (Maahstricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score) [18];

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

- концентрация СРБ (в мг/л);
- опросник Short Form (36) Health Survey (SF-36) [19];
- ASspiMRI (Ankylosing Spondylitis Spine MRI Activity Score, Берлинский модифицированный метод) [20];
- SPARCC (SPondyloArthritis Research Consortium of Canada scoring system) [21];
- mSASSS (modified Stoke Ankylosing Spondylitis Spinal Score) [22].

Для оценки воспалительных изменений в позвоночнике и КПС использовались ASspiMRI и индекс SPARCC. Оценка выраженности воспаления через год после начала терапии проводилась только в группе НТК. Результаты МРТ оценивались специалистом, которому не предоставляли сведений о пациенте.

Параметры безопасности. В анализ безопасности включали данные о частоте возникновения НЯ, в том числе серьезных (СНЯ) и связанных с терапией, результаты лабораторных и физикальных исследований. Регистрация НЯ осуществлялась в соответствии с CTCAE v. 4.03 (Common Terminology Criteria for Adverse Events). Руководствуясь терминологией, принятой ICH (International Conference on Harmonisation) E2A, НЯ определяли как любое неблагоприятное с медицинской точки зрения событие, выявленное у пациента или субъекта клинического исследования после применения исследуемой терапии, которое может и не иметь причинно-следственной связи с ее применением. Под нежелательными реакциями (НР) понимали все негативные реакции, связанные с применением исследуемой терапии. В ходе анализируемого периода исследования диагностика туберкулеза осуществлялась трижды: на этапе скрининга, через 24 и 52 нед после начала исследования. Допускалось использование следующих методов: квантфероновый тест, Т-SPOT.TB, диаскинест. В случае двух положительных результатов в одной временной точке регистрировалось НЯ «положительный результат исследования на комплекс *Mycobacterium tuberculosis*», пациента направляли на консультацию к фтизиатру для исключения туберкулезной инфекции и решения вопроса о возможности продолжения терапии.

Иммуногенность. Наличие связывающих антител (CAT) к НТК в сыворотке крови определяли с помощью валидированного иммуноферментного метода. В случае обнаружения CAT образец подвергался повторному анализу для определения нейтрализующей активности с использованием клеточного теста на культуре клеток WEHI-13VAR.

Статистический анализ. Анализ эффективности и безопасности выполнен в популяции ITT (intention-to-treat), включавшей всех рандомизированных в исследование пациентов (по 114 в каждой группе). В связи с разной длительностью применения НТК в рамках анализируемого периода после недели 16 прямого сравнения между группами не проводилось. Подробные результаты заслепленного этапа исследования BCD-085-5/ASTERA (недели 0–16) опубликованы ранее [11].

Данные представлены с использованием методов описательной статистики. Для отсутствующих данных применялся метод last observation carried forward (анализ эффек-

тивности). Статистическую обработку результатов выполняли с использованием среды статистических вычислений *R* и программного пакета для статистического анализа SAS 9.4 (SAS Institute Inc.).

Результаты

Исходные характеристики

Включенные в исследование 228 пациентов были randomизированы в соотношении 1:1 в группу НТК ($n=114$) или плацебо/НТК ($n=114$). 52-недельный период наблюдения завершили 93,9% пациентов в группе НТК и 89,5% в группе плацебо/НТК. 6 (2,6%) пациентов прекратили участие в открытом этапе исследования в связи с развитием НЯ или отзывом информированного согласия (ИС), а 2 пациента группы плацебо/НТК были исключены в связи с достижением ASAS20 на неделе 16 по условиям протокола (рис. 1).

Пациенты двух групп были сопоставимы по демографическим показателям и исходным характеристикам заболевания, включая предшествующую терапию [11].

Оценка эффективности лечения

Число пациентов, ответивших на лечение на неделях 16 и 52, представлено в табл. 1. 80,7% пациентов в группе НТК и 66,7% в группе плацебо/НТК достигли ASAS40 на неделе 52 (рис. 2).

Таблица 1. Общие показатели эффективности лечения (популяция ITT, $n=228$)
Table 1. Overall treatment efficiency rates (ITT population, $n=228$)

Показатель	НТК ($n=114$) неделя 16	Плацебо/НТК ($n=114$)	НТК ($n=114$) неделя 52	Плацебо/НТК ($n=114$)
ASAS40 ^{†‡} , n (%)	46 (40,4)	3 (2,6)	92 (80,7)	76 (66,7)
ASAS20 ^{†‡} , n (%)	69 (60,5)	3 (2,6)	107 (93,9)	85 (74,6)
ASAS5/6 ^{†‡} , n (%)	50 (43,9)	1 (0,9)	85 (74,6)	73 (64,0)
Частичная ремиссия, ASAS [§] , n (%)	18 (15,8)	2 (1,8)	53 (46,5)	30 (26,3)

Изменение от исходных значений:

BASDAI ^{†††} , M (SD)	-2,6 (2,0)	0,3 (1,7)	-4,2 (1,8)	-3,7 (1,8)
BASFI ^{†††} , M (SD)	-1,0 (2,1)	1,2 (2,1)	-2,7 (2,1)	-2,5 (2,5)
ASDAS-СРБ ^{†††} , M (SD)	-1,6 (1,1)	0,1 (0,7)	-2,3 (1,1)	-2,2 (1,0)
BASMI ^{†††} , M (SD)	-0,4 (0,9)	0,2 (0,7)	-0,9 (0,9)	-0,6 (0,9)
MASES ^{†††} , M (SD)	-1,7 (2,5)	-0,2 (2,4)	-2,7 (2,9)	-2,6 (2,6)
Боль в спине ^{†††} , M (SD)	-3,0 (2,4)	0,2 (1,8)	-4,7 (2,1)	-4,4 (2,0)
СРБ ^{†††} , мг/л, M (SD)	-19,2 (25,8)	-2,2 (22,3)	-20,0 (24,8)	-23,6 (32,3)
SF-36 (физический компонент) [†] , M (SD)	6,3 (7,6)	-2,6 (8,0)	13,3 (9,0)	10,2 (10,6)
ASspiMRI [†] , M (SD)	-2,2 (2,8)	-0,3 (1,6)	-2,8 (3,5)	NA
SPARCC [§] , M (SD)	-3,8 (6,7)	-1,8 (4,1)	-5,3 (7,7)	NA

Примечание. [†] – $p<0,0001$ при сравнении групп НТК и плацебо/НТК на неделе 16; [‡] – $p<0,05$ при сравнении групп НТК и плацебо/НТК на неделе 16; [§] – $p<0,0001$ при сравнении показателей на неделях 16 и 52 внутри каждой группы; ^{*} – $p<0,0001$ при сравнении внутригрупповой динамики с 0-й по 52-ю неделю в группе НТК; ^{†††} – $p<0,0001$ при сравнении внутригрупповой динамики с 16-й по 52-ю неделю в группе плацебо/НТК; M (SD) – среднее значение признака (стандартное отклонение); NA – оценка не проводилась.

Note. [†] $p<0.0001$ when comparing the NTK and placebo/NTK groups at week 16; [‡] $p<0.05$ when comparing the NTK and placebo/NTK groups at week 16; [§] $p<0.0001$ when comparing the indicators at 16 and 52 weeks within each group; ^{*} $p<0.0001$ when comparing the intragroup changes from 0 to 52 weeks in the NTK group; ^{†††} $p<0.0001$ when comparing the intragroup changes from 16 to 52 weeks in the placebo/NTK group; M (SD) – the mean value of the sign (standard deviation); NA – not assessed.

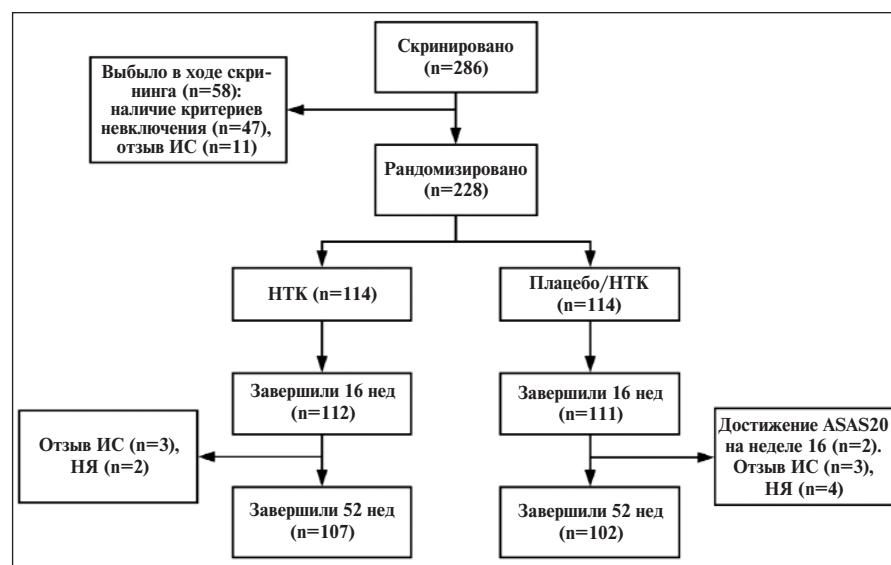


Рис. 1. Распределение пациентов по группам

Fig. 1. Distribution of patients into groups

Активность АС снижалась с увеличением длительности применения НТК. Среднее изменение индексов BASDAI и ASDAS-СРБ относительно исходных значений составило в группе НТК -4,2 и -2,3 балла, в группе плацебо/НТК -3,7 и -2,2 балла соответственно. Снижение активности АС со временем нарастало. Отмечалась выраженная положительная динамика после недели 16 и после перехода с плацебо на активную терапию (см. рис. 2, 3).

Через год после начала наблюдения снижение интенсивность боли в спине составляло в среднем >4 баллов от-

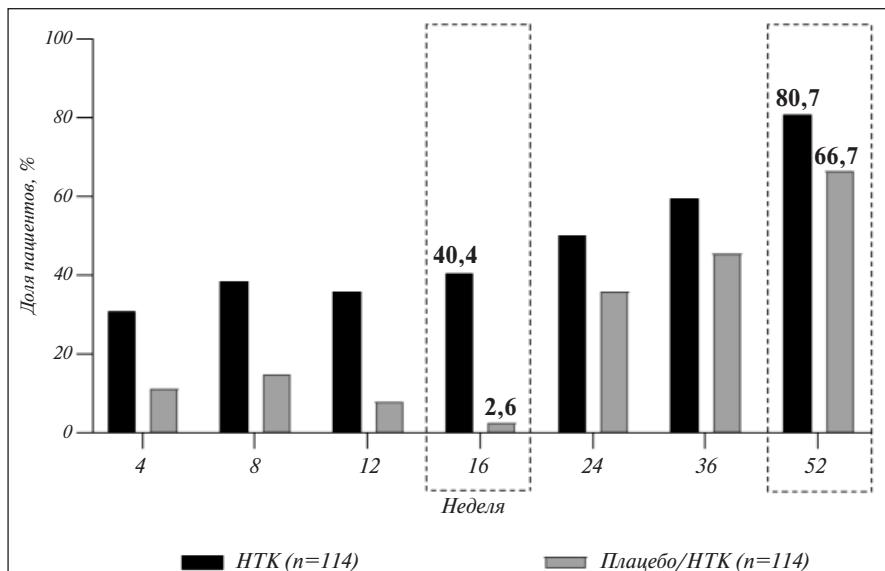


Рис. 2. Динамика числа больных, достигших ASAS40 (популяция ITT)
Fig. 2. Changes in the number of patients who achieved ASAS40 (intention-to-treat (ITT) population)

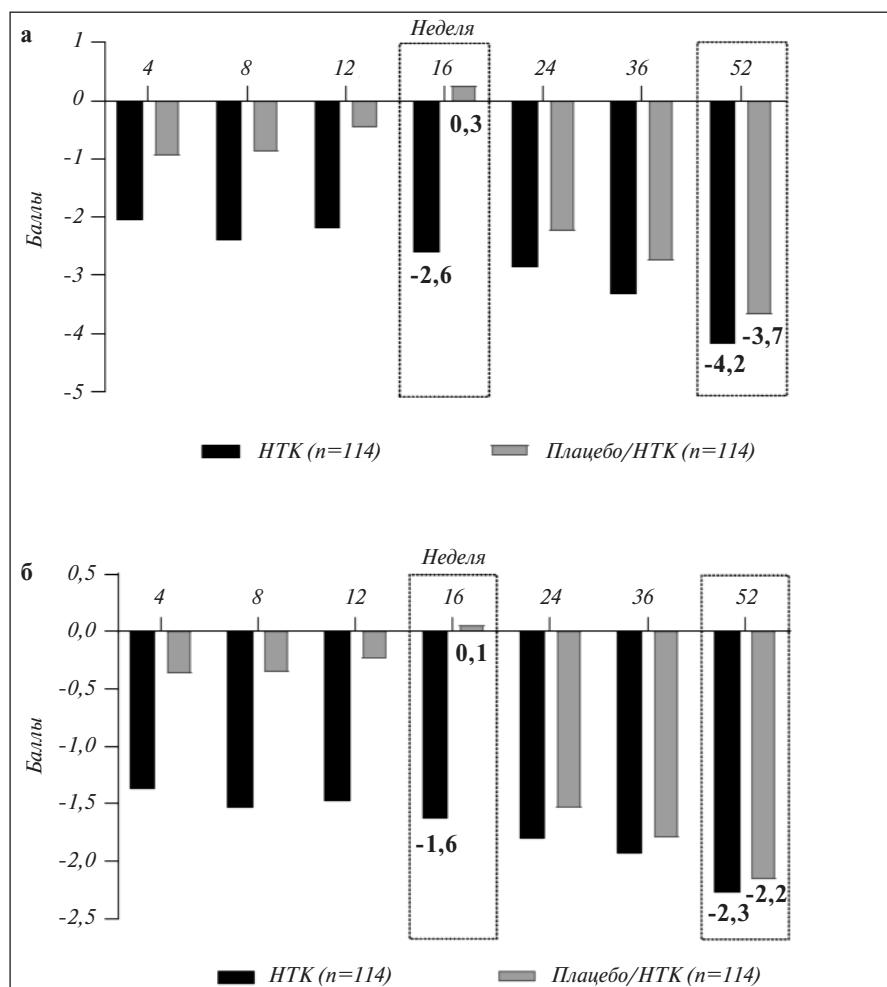


Рис. 3. Динамика индексов активности AC BASDAI (а) и ASDAS-СРБ (б) (популяция ITT)

Fig. 3. Changes in AS activity measured by BASDAI (a) and ASDAS-CRP (b) (ITT population)

носительно исходных значений в обеих группах (см. табл. 1). Функциональный статус пациентов на фоне лечения НТК также улучшался: среднее изменение BASFI в группах НТК и плацебо/НТК к неделе 52 достигло -2,7 и -2,5 балла соответственно. Положительная динамика наблюдалась и при оценке подвижности осевого скелета по BASMI — этот индекс уменьшился в среднем на 0,9 и 0,6 соответственно.

Снижение уровня СРБ, достигнутое в начале лечения, сохранялось до конца наблюдения. Так, в группе НТК выраженное снижение уровня СРБ отмечалось уже после первого введения препарата [11]. Итоговое среднее изменение относительно исходных значений к неделе 16 составило -19,2 мг/л. Достигнутый уровень сохранялся практически без изменений вплоть до недели 52 (см. табл. 1). В группе плацебо/НТК, напротив, выявлено некоторое увеличение уровня СРБ к неделе 16, однако после перехода на НТК происходило его существенное уменьшение, которое к неделе 52 достигало в среднем 23,6 мг/л.

Как и другие параметры оценки эффективности, динамика индексов ASpiMRI и SPARCC с увеличением периода наблюдения демонстрировала уменьшение воспалительных изменений в позвоночнике и КПС (см. табл. 1).

Оценка индекса mSASSS на неделе 52 у 90,6% пациентов в группе НТК подтвердила отсутствие рентгенологического прогрессирования, которое определялось как изменение mSASSS >0.

Оценка безопасности

На протяжении заслепленного этапа исследования (первые 16 нед) профиль безопасности НТК и плацебо был сопоставим [11]. После завершения 52 нед исследования был проведен анализ безопасности, включавший данные, полученные за период применения НТК: 52 нед в группе НТК, 36 нед в группе плацебо/НТК. В связи с разной длительностью периода наблюдения прямого сравнения между группами не проводилось.

Группа НТК (недели 0–52)

У 52,6% пациентов, получавших НТК на протяжении года, было зарегистрировано как минимум одно НЯ. НР наблюдались у 26,3%. В основном

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ / ORIGINAL INVESTIGATIONS

НЯ были представлены нарушениями лабораторных показателей (нейтропения, повышение уровня аланин-аминотрансферазы – АЛТ, – общего холестерина, положительный результат исследования на комплекс *Mycobacterium tuberculosis*) и инфекциями дыхательных путей (табл. 2). В подавляющем большинстве случаев НЯ имели легкую и среднюю степень тяжести: в течение 52 нед терапии тяжелые НЯ (3-й степени) наблюдались у 7,0% пациентов, при этом у 4,4% из них не исключалась связь с терапией. Тяжелые НР были представлены нейтропенией, повышением активности АЛТ, гипертоническим кризом. НЯ 4-й и 5-й степени не зарегистрировано.

У 3 (2,6%) пациентов выявлены НЯ, отвечающие критериям серьезности (СНЯ), при этом только 1 СНЯ – гипертонический криз 3-й степени, – по мнению исследователей, возможно, имело связь с исследуемой терапией. У 1,75% пациентов были зафиксированы местные реакции легкой степени тяжести. В рамках анализируемого периода сообщалось о 2 случаях высыпания по причинам, связанным с безопасностью. Один пациент выбыл из-за НР «латентный туберкулез», второй – в связи с развитием 2 НР «лекарения» и «нейтропения», расцененных исследователями как связанные с терапией.

**Группа плацебо/НТК
(недели 16–52)**

В группе плацебо/НТК с 16-й по 52-ю неделю, т. е. на фоне терапии НТК, хотя бы 1 НЯ было зарегистрировано у 43,9% пациентов. Связь с терапией не исключалась у 15,8% участников. В целом спектр НР в группах НТК и плацебо/НТК был сходным и в большинстве случаев характеризовался лабораторными отклонениями и инфекциями (см. табл. 2).

У 9,7% пациентов зафиксированы НЯ 3-й степени тяжести, в 4,4% случаев имевшие связь с терапией (тяжелые НР были представлены повышением активности АЛТ, туберкулезом, увеличением массы тела). СНЯ, связанных с терапией, в данной группе не выявлено. Всего сообщалось о 2 НЯ, отвечающих критериям серьезности. Оба СНЯ зафиксированы у одного пациента. Одно было представлено транзиторной ишемией головного мозга 2-й степени, потребовавшей госпитализации, не имев-

Таблица 2. Общие показатели безопасности применения НТК, популяция ITT, n (%)
Table 2. Basic safety indicators of NTK use, ITT population, n (%)

Показатель	НТК (n=114) недели 0–52	Плацебо/НТК (n=114) недели 16–52
Любые НЯ	60 (52,6)	50 (43,9)
Любые НР	30 (26,3)	18 (15,8)
Тяжелые НЯ (3–4-я степень)	8 (7,0)	11 (9,7)
Тяжелые НР (3–4-я степень)	5 (4,4)	5 (4,4)
СНЯ	3 (2,6)	1 (0,9)
СНР	1 (0,9)	0
Выбыло из исследования по причинам, связанным с безопасностью	2 (1,8)	4 (3,5)
Тяжелые НЯ:		
нейтропения (3-я степень)	3 (2,6)	1 (0,9)
анемия (3-я степень)	0	1 (0,9)
повышение активности АЛТ (3-я степень)	1 (0,9)	2 (1,8)
гипертонический криз (3-я степень)	1 (0,9)	0
АГ (3-я степень)	0	2 (1,8)
острый аппендицит (3-я степень)	1 (0,9)	0
синусит (3-я степень)	0	1 (0,9)
конъюнктивит (3-я степень)	0	1 (0,9)
туберкулез (3-я степень)	0	2 (1,8)
колит (3-я степень)	0	1 (0,9)
сочетанная травма (3-я степень)	1 (0,9)	0
увеличение массы тела (3-я степень)	1 (0,9)	2 (1,8)
Частые НЯ (>5%):		
нейтропения	11 (9,7)	6 (5,3)
повышение активности АЛТ	7 (6,1)	3 (2,6)
повышение уровня общего холестерина	6 (5,3)	2 (1,8)
инфекции дыхательных путей	12 (10,5)	3 (2,6)
положительный результат исследования на комплекс <i>Mycobacterium tuberculosis</i>	15 (13,2)	23 (20,2)
увеличение массы тела	4 (3,5)	6 (5,3)
НР:		
лекарения	4 (3,5)	1 (0,9)
нейтропения	8 (7,0)	4 (3,5)
лимфопения	3 (2,6)	0
лимфоцитоз	0	2 (1,8)
повышение активности АЛТ	6 (5,3)	3 (2,6)
повышение активности АСТ	5 (4,4)	1 (0,9)
гипербилирубинемия	0	1 (0,9)
гипергликемия	2 (1,8)	1 (0,9)
повышение уровня общего холестерина	1 (0,9)	1 (0,9)
АГ	2 (1,8)	0
системическая АГ	1 (0,9)	0
гипертонический криз	1 (0,9)	0
инфекции дыхательных путей	3 (2,6)	0
назофарингит	1 (0,9)	0
фарингит	1 (0,9)	0
латентный туберкулез	1 (0,9)	0
туберкулез	0	2 (1,8)
положительный результат исследования на комплекс <i>Mycobacterium tuberculosis</i>	8 (7,0)	3 (2,6)
стафилококковое импетиго	1 (0,9)	0
инфицированный невус	0	1 (0,9)
местные реакции	2 (1,8)	1 (0,9)
крапивница	0	1 (0,9)
гиперчувствительность	0	1 (0,9)
головная боль	0	1 (0,9)
увеличение массы тела	0	1 (0,9)
фиброзно-кистозная болезнь	0	1 (0,9)
молочных желез		

Примечание. СНР – серьезная нежелательная реакция; АСТ – аспартатаминотрансфераза.
Note. SAR – serious adverse reaction; AST – aspartate aminotransferase.

шей связи с терапией, по мнению исследователя, и разрешившейся без последствий после медикаментозного лечения, другое – ухудшением предсуществующей артериальной гипертензии (АГ) 3-й степени, также не имевшей связи с терапией. Ухудшение предсуществующей АГ проявлялось подъемами артериального давления (АД) на фоне привычной терапии. Суточное мониторирование выявило эпизоды повышения АД до 3-й степени в утренние часы, в связи с чем пациентка была направлена на стационарное лечение для коррекции терапии.

У 1 (0,9%) пациента в группе плацебо/НТК на протяжении указанного периода зафиксированы местные реакции. Кроме того, сообщалось о 4 (3,5%) случаях досрочного выбывания из исследования по причинам, связанным с безопасностью. Эти пациенты прекратили участие в исследовании в связи с развитием следующих НЯ: туберкулез (в 2 случаях), повышение активности АЛТ и доброкачественное новообразование головного мозга. Туберкулез и повышение активности АЛТ были расценены как НР; НЯ «доброкачественное новообразование головного мозга» связи с терапией не имело.

Наряду с этим у 1 пациента группы плацебо/НТК было зарегистрировано НЯ «колит», не связанное с исследуемой терапией и разрешившееся без последствий после лечения. На 48-й неделе исследования пациент сообщил о симптомах колита, в связи с чем проведено дополнительное обследование, а плановое введение исследуемого препарата отложено. Результаты биопсии толстой кишки позволили исключить воспалительные заболевания кишечника, НЯ было расценено как следствие НПВП-энтеропатии, не связанное с применением НТК и не являющееся проявлением предсуществующего (и ранее не диагностированного) или возникшего в ходе исследования воспалительного заболевания кишечника. Последующее введение НТК не сопровождалось возобновлением симптомов колита.

Положительный результат исследования на комплекс *Mycobacterium tuberculosis*, латентный туберкулез, активный туберкулез. Положительный результат исследования на комплекс *Mycobacterium tuberculosis* зафиксирован у 15 (13,2%) и 23 (20,2%) пациентов в группах НТК и плацебо/НТК, связь с проводимой терапией отмечалась в 8 (7,0%) и 3 (2,6%) случаях соответственно. Наличие туберкулезной инфекции у данных пациентов не подтверждено. В ряде случаев назначалась специфическая терапия (изониазид, рифампицин). В абсолютном большинстве эпизодов данное НЯ регистрировалось на неделе 24 и отсутствовало на неделе 52.

Латентный туберкулез был выявлен у 1 (0,9%) пациента группы НТК через 24 недели после начала исследования. После получения положительного результата теста Т-СПОТ.ТВ пациент был осмотрен фтизиатром. Зарегистрирована НР 1-й степени, возможная связь с терапией. Пациент прекратил участие в исследовании.

В группе плацебо/НТК у 2 (1,8%) пациентов зафиксирован активный туберкулез. НР «диссеминированный туберкулез» и «туберкулез легких» были диагностированы после перехода с плацебо на НТК по результатам обследования на 24-й неделе в одном исследовательском центре. Обе НР имели 3-ю степень тяжести и возможную связь с терапией. Пациенты досрочно прекратили участие в исследовании.

Оценка иммуногенности

На протяжении 52 нед терапии НТК САТ были обнаружены у 1 пациента на неделе 16. При этом ихнейтрализующая активность не была подтверждена. Формирование антител у этого пациента при дальнейшем наблюдении не подтверждено. Таким образом, общая доля пациентов с САТ среди участников исследования, получивших хотя бы одно введение НТК, составила 0,47%.

Обсуждение. В группе пациентов с АС, получавших НТК в дозе 120 мг в течение года, отмечались выраженное снижение активности заболевания, а также значимое повышение эффективности терапии. Подтверждением этого служат несколько фактов. Так, в группе плацебо/НТК после замены плацебо на НТК наблюдался эффект, сходный с таким в группе НТК, при этом ответ на терапию через 8 нед после первого введения исследуемого препарата в группах плацебо/НТК (24-я неделя исследования) и НТК был практически одинаковым, наконец, параметры эффективности были сопоставимы в обеих группах через 36 нед после первого введения НТК (неделя 36 для группы НТК, неделя 52 для группы плацебо/НТК).

Согласно данным, полученным в рамках заслепленного периода (недели 0–16) исследования ASTERA, НТК был сопоставим по эффективности с другими иИЛ17. Однако на неделе 52 доли пациентов, достигших ответа по критериям ASAS при применении НТК, были выше, чем при использовании секукинумаба и иксекизумаба [23–25].

В дизайне настоящей работы предусматривалось открытое применение НТК без различий в дозе или режиме, начиная с 16-й недели. Все участники исследования были осведомлены о том, что после окончания основного этапа терапия будет полностью идентичной. Можно предположить, что этот факт повлиял на субъективное восприятие своего состояния пациентами обеих групп, поэтому динамика ответов при заполнении опросников указывала на продолжающееся улучшение на протяжении дальнейшего наблюдения. Однако оценка уровня СРБ показала, что он снижался уже через неделю после первого введения НТК и достигнутые значения сохранялись в течение 12 мес наблюдения.

Положительная динамика на фоне лечения наблюдалась и по параметрам, оцениваемым врачом. Значения BASMI продолжали снижаться вплоть до недели 52, однако его динамика была менее выраженной, чем показателей, которые определялись пациентами. Через год после начала лечения по данным магнитно-резонансной томографии выявлялось уменьшение признаков воспалительных изменений в шейном, грудном и поясничном отделах позвоночника, а также в КПС по индексам ASspiMRI и SPARCC.

Одной из целей лечения АС является предотвращение остеопролиферации в зонах иммуновоспалительного процесса. Известно, что далеко не все существующие варианты терапии способны эффективно замедлять прогрессирование структурных изменений при АС. Так, до последнего времени отсутствуют убедительные доказательства влияния НПВП на образование синдромофитов [26, 27]. В то же время, согласно результатам ряда клинических и обсервационных исследований, ГИБП могут замедлять рентгенологическое прогрессирование, особенно при назначении их на ранних стадиях заболевания [28]. В ряде исследований показана способность иИЛ17 не только по-

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ / ORIGINAL INVESTIGATIONS

давлять активность иммуновоспалительного процесса при АС, но и предотвращать избыточную остеопролиферацию [29]. На фоне применения НТК через год после начала терапии у большинства пациентов с сакроилиитом сохранялись исходные значения тsASSS. Вместе с тем дополнительные данные о влиянии НТК на скорость остеопролиферации получены только в ходе более длительного наблюдения.

В целом результаты анализа эффективности НТК у пациентов с АС демонстрируют быстрое формирование ответа на терапию с последующим нарастанием положительной динамики на протяжении 12 мес. Хотя продолжающееся улучшение отчасти может быть связано с психологическим фактором и влиянием открытой фазы терапии на субъективные оценки пациента, нельзя отрицать сохранение эффекта, подтвержденное результатами лабораторных и инструментальных исследований.

По профилю безопасности НТК в целом был сопоставим с другими зарегистрированными иИЛ17 – секукинумабом и иксекизумабом. При этом НЯ, связанные с терапией НТК, регистрировались менее чем у трети пациентов, а тяжелые НЯ – лишь в единичных случаях. Наиболее частые из них были связаны с отклонениями лабораторных показателей, а также инфекциями верхних дыхательных путей, что согласуется с данным о безопасности применения секукинумаба и иксекизумаба. Вместе с тем в исследовании ASTERA было выявлено 2 эпизода активного туберкулеза.

Известно, что для иИЛ17 нехарактерно развитие туберкулезной инфекции. При этом оба случая (диссеминированный туберкулез и туберкулез легких) были выявлены только в одном исследовательском центре. Возможно, эти пациенты имели повышенный риск инфицирования в связи с неблагоприятной эпидемиологической обстановкой в регионе проживания. В то же время в исследовании ASTERA у пациентов, получавших НТК на протяжении года, а также при его назначении больным с псориазом и псориатическим артритом активной туберкулезной инфекции не отмечено. Положительные результаты исследования на *Mycobacterium tuberculosis* выявлялись на 24-й неделе исследования, однако не наблюдалось на неделе 52. Активной или латентной туберкулезной инфекции у пациентов с этим НЯ подтверждено не было. При последующем наблюдении за участниками исследования мониторинг для исключения туберкулезной инфекции будет продолжен с той же частотой и в полном объеме, что позволит получить дополнительные данные о наличии/отсутствии риска развития туберкулеза на фоне лечения НТК.

Заключение. Применение НТК, моноклонального антитела к ИЛ17А, в дозе 120 мг приводит к выраженному снижению активности АС к 16-й неделе терапии с нарастанием эффекта к концу первого года лечения. Профиль безопасности НТК при длительном применении в целом благоприятный. Продолжается изучение долговременных эффектов препарата при его использовании более 1 года.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Румянцева ДГ, Эрдес ШФ. Аксиальный спондилоартрит: современный взгляд на концепцию и эволюцию болезни. Современная ревматология. 2019;13(4):4-10. [Rumyantseva DG, Erdes SF. 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.
2. 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.
3. Kalden JR, Schulze-Koops H. Immunogenicity and loss of response to TNF inhibitors: implications for rheumatoid arthritis treatment. *Nat Rev Rheumatol*. 2017 Nov 21;13(12):707-18. doi: 10.1038/nrrheum.2017.187.
4. Owczarczyk-Saczonek A, Owczarek W, Osmola-Mankowska A, et al. Secondary Failure of TNF- α Inhibitors in Clinical Practice. *Dermatol Ther*. 2019 Jan; 32(1):e12760. doi: 10.1111/dth.12760. Epub 2018 Nov 18.
5. Baeten D, Sieper J, Braun J, et al. Secukinumab, an Interleukin-17A Inhibitor, in Ankylosing Spondylitis. *N Engl J Med*. 2015 Dec 24;373(26):2534-48.
6. Deodhar A, Podubnyy D, Pacheco-Tena C, et al. Efficacy and Safety of Ixekizumab in the Treatment of Radiographic Axial Spondyloarthritis: Sixteen-Week Results From a Phase III Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial in Patients With Prior Inadequate Response to or Intolerance of Tumor Necrosis Factor Inhibitors. *Arthritis Rheumatol*. 2019 Apr; 71(4):599-611. doi: 10.1002/art.40753. Epub 2019 Mar 8.
7. Van der Heijde D, Cheng-Chung Wei J, Dougados M, et al. Ixekizumab, an interleukin-17A antagonist in the treatment of ankylosing spondylitis or radiographic axial spondyloarthritis in patients previously untreated with biological disease-modifying anti-rheumatic drugs (COAST-V): 16 week results of a phase 3 randomised, double-blind, active-controlled and placebo-controlled trial. *Lancet*. 2018 Dec 8;392(10163): 2441-51. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31946-9. Epub 2018 Oct 22.
8. Kaushik S, Lebwohl M. Review of Safety and Efficacy of Approved Systemic Psoriasis Therapies. *Int J Dermatol*. 2019 Jun; 58(6):649-58. doi: 10.1111/ijd.14246. Epub 2018 Sep 23.
9. Кубанов АА, Бакулов АЛ, Самцов АВ и др. Нетакимаб – новый ингибитор ИЛ-17А: результаты 12 недель клинического исследования III фазы BCD-085-7/PLANETA у пациентов со среднетяжелым и тяжелым вульгарным псориазом. Вестник дерматологии и венерологии. 2019;95(2):15-28. [Kubanov AA, Bakulev AL, Samtsov AV, et al. Netakimab – new IL-17a inhibitor: 12-week results of phase III clinical study BCD-085-7/PLANETA in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2019;95(2):15-28. (In Russ.)].
10. Коротаева Т, Гайдукова ИЗ, Мазуров В, et al. OP0226 Netakimab decreases disease activity in patients with psoriatic arthritis: results from a randomized double-blind phase 3 clinical trial (PATERA). *Ann Rheum Dis*. 2020;79(Suppl 1):141-2. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-eular.3469.
11. Мазуров ВИ, Гайдукова ИЗ, Эрдес Ш и др. Эффективность и безопасность нетакимаба, моноклонального антитела против интерлейкина-17А, у пациентов с активным анкилозирующим спондилитом. Результаты международного многоцентрового рандомизированного двойного слепого клинического исследования III фазы BCD-085-5/ASTERA. Научно-практическая ревматология. 2020;58(4):376-86. [Mazurov VI, Gaidukova IZ, Erdes Sh, et al. Efficacy and safety of netakimab, anti-IL-17A monoclonal antibody, in patients

- with ankylosing spondylitis. Results of phase III international, multicenter, randomized double-blind clinical trial BCD-085-5/ ASTERA. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2020;58(4):376-86. (In Russ.]).
12. Garrett S, Jenkinson T, Kennedy L, et al. A New Approach to Defining Disease Status in Ankylosing Spondylitis: The Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index. *J Rheumatol*. 1994 Dec;21(12): 2286-91.
13. Anderson J, Baron G, van der Heijde D, et al. Ankylosing Spondylitis Assessment Group Preliminary Definition of Short-Term Improvement in Ankylosing Spondylitis. *Arthritis Rheum*. 2001 Aug;44(8):1876-86. doi: 10.1002/1529-0131(200108)44:8 <1876::AID-ART326>3.0.CO;2-F.
14. Brandt J, Listing J, Sieper J, et al. Development and Preselection of Criteria for Short Term Improvement After anti-TNF Alpha Treatment in Ankylosing Spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2004 Nov;63(11):1438-44. doi: 10.1136/ard.2003.016717. Epub 2004 Mar 25.
15. Machado P, Navarro-Compan V, Landewe R, et al. Calculating the Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score if the Conventional C-Reactive Protein Level Is Below the Limit of Detection or if High-Sensitivity C-Reactive Protein Is Used: An Analysis in the DESIR Cohort. *Arthritis Rheumatol*. 2015 Feb;67(2):408-13. doi: 10.1002/art.38921.
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. Jones S, Porter J, Garrett S, et al. A New Scoring System for the Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index (BASMI). *J Rheumatol*. 1995 Aug;22(8):1609.
18. 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.
19. Brazier JE, Harper R, Jones NM, et al. Validating the SF-36 health survey questionnaire: new outcome measure for primary care. *BMJ*. 1992 Jul 18;305(6846):160-4. doi: 10.1136/bmj.305.6846.160.
20. Lukas C, Braun J, van der Heijde D, et al. Scoring inflammatory activity of the spine by magnetic resonance imaging in ankylosing spondylitis: a multireader experiment. *J Rheumatol*. 2007 Apr;34(4):862-70.
21. Maksymowych WP, Inman RD, Salonen D, et al. Spondyloarthritis Research Consortium of Canada magnetic resonance imaging index for assessment of spinal inflammation in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum*. 2005 Aug 15;53(4):502-9. doi: 10.1002/art.21337.
22. Creemers MCW, Franssen MJAM, van't Hof MA, et al. Assessment of outcome in ankylosing spondylitis: an extended radiographic scoring system. *Ann Rheum Dis*. 2005 Jan;64(1):127-9. doi: 10.1136/ard.2004.020503. Epub 2004 Mar 29.
23. Braun J, Baraliakos X, Deodhar A, et al. Effect of secukinumab on clinical and radiographic outcomes in ankylosing spondylitis: 2-year results from the randomised phase III MEASURE 1 study. *Ann Rheum Dis*. 2017 Jun;76(6):1070-77. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209730. Epub 2016 Dec 13.
24. Marzo-Ortega H, Sieper J, Kivitz A, et al. Secukinumab and sustained improvement in signs and symptoms of patients with active ankylosing spondylitis through two years: results from a phase III study. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2017 Jul;69(7):1020-29. doi: 10.1002/acr.23233. Epub 2017 Jun 7.
25. Dougados M, Wei JC-C, Landewe R, et al. Efficacy and safety of ixekizumab through 52 weeks in two phase 3, randomised, controlled clinical trials in patients with active radiographic axial spondyloarthritis (COAST-V and COAST-W). *Ann Rheum Dis*. 2020 Feb;79(2):176-85. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-216118. Epub 2019 Nov 4.
26. Wanders A, Heijde D, Landewe R, et al. Nonsteroidal Antiinflammatory 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.
27. Sieper J, Listing J, Poddubny D, et al. Effect of Continuous Versus On-Demand Treatment of Ankylosing Spondylitis With Diclofenac Over 2 Years on Radiographic Progression of the Spine: Results From a Randomised Multicentre Trial (ENRADAS). *Ann Rheum Dis*. 2016 Aug;75(8):1438-43. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207897. Epub 2015 Aug 4.
28. Aouad K, Ziade N, Baraliakos X. Structural Progression in Axial Spondyloarthritis. *Joint Bone Spine*. 2020 Mar;87(2):131-6. doi: 10.1016/j.jbspin.2019.04.006. Epub 2019 May 5.
29. Schett G, Lories R, D'Agostino M, et al. Enthesitis: From Pathophysiology to Treatment. *Nat Rev Rheumatol*. 2017 Nov 21;13(12):731-41. doi: 10.1038/nrrheum.2017.188.

Поступила/отрецензирована/принята к печати
30.09.2020/7.11.2010/10.11.2020

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Авторы Еремеева А.В. и Зинкина-Орихан А.В. являются сотрудниками компании ЗАО «БИОКАД». Исследование спонсировалось ЗАО «БИОКАД». Спонсор участвовал в разработке проекта исследования и поддержке исследовательской программы, а также принятия решения о представлении статьи для публикации. Конфликт интересов не повлиял на результаты исследования.

Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The authors A.V. Eremeeva and A.V. Zinkina-Orihan are employees of JSC «BIOCADC». The investigation has been sponsored by JSC «BIOCADC». This study was supported by JSC BIOCADC. 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.

Мазуров В.И. <https://orcid.org/0000-0002-0797-2051>
Эрдес Ш. <https://orcid.org/0000-0003-3195-5187>
Гайдукова И.З. <https://orcid.org/0000-0003-3500-7256>
Дубинина Т.В. <https://orcid.org/0000-0002-1771-6246>
Пристром А.М. <https://orcid.org/0000-0002-5782-8832>
Кундер Е.В. <https://orcid.org/0000-0001-6391-7703>
Сорока Н.Ф. <https://orcid.org/0000-0002-9915-2965>
Кастанаян А.А. <https://orcid.org/0000-0002-1170-8691>
Поварова Т.В. <https://orcid.org/0000-0002-7304-6769>
Жугрова Е.С. <https://orcid.org/0000-0002-8622-5205>
Плаксина Т.В. <https://orcid.org/0000-0002-6927-1752>
Шестерня П.А. <https://orcid.org/0000-0001-8652-1410>
Кропотина Т.В. <https://orcid.org/0000-0002-0689-8646>
Антилова О.В. <https://orcid.org/0000-0002-6133-4034>
Смолярчук Е.А. <https://orcid.org/0000-0002-2615-7167>
Цюпа О.А. <https://orcid.org/0000-0002-6297-4279>
Абдулганиева Д.И. <https://orcid.org/0000-0001-7069-2725>
Лапшина С.А. <https://orcid.org/0000-0001-5474-8565>
Кречикова Д.Г. <https://orcid.org/0000-0003-1207-6144>
Гордеев И.Г. <https://orcid.org/0000-0002-3233-4369>
Несмейнова О.Б. <https://orcid.org/0000-0002-5599-8248>
Иливанова Е.П. <https://orcid.org/0000-0002-9312-3768>
Стрелкова А.В. <https://orcid.org/0000-0002-9077-889X>
Еремеева А.В. <https://orcid.org/0000-0002-1267-0074>
Зинкина-Орихан А.В. <https://orcid.org/0000-0002-8499-2232>

Характеристика клинических, лабораторных и иммунологических проявлений у пациентов с болезнью Шёгрена, ассоциированной с антицентромерными антителами

Чальцев Б.Д.¹, Васильев В.И.², Пальшина С.Г.¹, Торгашина А.В.¹, Сокол Е.В.¹,
Хван Ю.И.¹, Родионова Е.Б.³, Сафонова Т.Н.⁴, Лапин С.В.⁵, Ткаченко О.Ю.⁵,
Мазинг А.В.⁵

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва; ²Клиника МЕДСИ, Москва; ³ООО «Лечебный центр», Москва; ⁴ФГБНУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней», Москва; ⁵ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург

¹Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; ²Россия, 123056, Москва, Грузинский переулок, 3А;

³Россия, 119021, Москва, ул. Тимура Фрунзе, 15/1; ⁴Россия, 119021, Москва, ул. Россолимо, 11А;

⁵Россия, 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6-8

Цель исследования – изучение клинических и лабораторных особенностей у пациентов с болезнью Шёгрена (БШ), позитивных по антицентромерным антителам (АЦА), а также чувствительности разных методов определения АЦА, разработка алгоритма дифференциальной диагностики у АЦА-позитивных пациентов.

Пациенты и методы. В ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» под наблюдением находилось 136 высокопозитивных по АЦА пациентов. Для диагностики БШ использовались отечественные критерии 2001 г., системной склеродермии (ССД) – критерии ACR/EULAR 2013 г., первичного билиарного холангита (ПБХ)/эпителиита билиарных протоков в рамках БШ – рекомендации Американской ассоциации по изучению заболеваний печени, Российской гастроэнтерологической ассоциации и Российского общества по изучению печени. Диагностика лимфом осуществлялась на основании исследований биоптатов пораженных органов согласно классификации ВОЗ. БШ диагностирована у 119 пациентов, ССД – у 49 (у 37 в сочетании с БШ и у 12 – изолированная ССД), ПБХ/эпителиит билиарных протоков – у 23 (во всех случаях в сочетании с БШ и/или ССД), 5 пациентов были исключены из исследования. В дальнейший анализ вошел 131 АЦА-позитивный пациент. Больные были разделены на три группы: БШ (n=82, или 62,6%); БШ + ССД (n=37, или 28,24%); ССД (n=12, или 9,16%).

Результаты и обсуждение. Аутоантитела к центромерному пептиду (CENP) A и CENP-B в одинаковых титрах выявлены у всех АЦА-позитивных пациентов независимо от диагноза. При сравнительном анализе трех групп пациентов статистически значимых различий в частоте лабораторных отклонений не выявлено. Характерные для классической БШ признаки – ревматоидный фактор (РФ), антитела к Ro и La, лейкопения, повышение СОЭ, гипергаммаглобулинемия, увеличение уровня IgG/IgA – обнаружены у незначительной части пациентов. Частота и выраженность железистых проявлений при БШ и БШ + ССД не различались. ПБХ/эпителиит билиарных протоков имелся у 17,5% АЦА-позитивных пациентов (в большинстве случаев позитивных по анти-митохондриальным антителам), статистически значимых различий в его частоте между группами не обнаружено. Другие внезелезистые проявления при БШ и БШ + ССД выявлены у меньшего числа пациентов. Все проявления склеродермического спектра при ССД и БШ + ССД встречались чаще, чем при БШ. Легочная артериальная гипертензия не диагностирована ни у одного пациента из группы БШ. MALT-лимфомы обнаружены у 19 АЦА-позитивных пациентов. Они встречались только у пациентов с БШ, в группе ССД лимфом не было. MALT-лимфомы развивались в первые 10 лет после начала БШ. Трансформация MALT-лимфомы в диффузную В-клеточную крупноклеточную лимфому наблюдалась у 2 пациентов. Основными признаками лимфом у пациентов с БШ были: стойкое увеличение околоушиных слюнных желез, снижение уровня С4-компоненты комплемента, а также CD19+ клеток в периферической крови, криоглобулинический васкулит, моноклональная секреция в сыворотке крови, лимфоидная инфильтрация малых слюнных желез >4 фокуса, а также тяжелое поражение слюнных и слезных желез.

Заключение. БШ, ассоциированная с АЦА, является самостоятельным субтипов заболеванием, отличающимся повышенным риском возникновения ССД, ПБХ и MALT-лимфом, низкой частотой характерных для классической БШ системных проявлений и лабораторных признаков. При БШ, независимо от выявляемого типа антител и наличия или отсутствия внезелезистых проявлений, прогрессирует поражение слюнных и слезных желез, что нередко приводит к развитию лимфом, поэтому терапия, способная предотвратить возникновение данного осложнения, должна быть инициирована сразу после установления диагноза БШ. Выявленные в настоящем исследовании признаки лимфопrolиферации должны учитываться у всех АЦА-позитивных пациентов с БШ для ранней диагностики лимфоидных опухолей до назначения терапии. Приведен алгоритм дифференциальной диагностики при серопозитивности по АЦА. Определение аутоантител к CENP-A и CENP-B не позволяет осуществлять дифференциальную диагностику у АЦА-позитивных пациентов.

Ключевые слова: антицентромерные антитела; болезнь Шёгрена; системная склеродермия; первичный билиарный холангит; лим-
нолиферативные заболевания; MALT-лимфома.

Контакты: Богдан Дмитриевич Чальцев; bodya92@inbox.ru

Для ссылки: Чальцев БД, Васильев ВИ, Пальшина СГ и др. Характеристика клинических, лабораторных и иммунологических про-
явлений у пациентов с болезнью Шёгрена, ассоциированной с антицентромерными антителами. Современная ревматология.
2020;14(4):50–59. DOI: 10.14412/1996-7012-2020-4-50-59

Characteristics of clinical, laboratory, and immunological manifestations in patients with anticentromere antibody-associated Sjögren's disease

**Chaltsev B.D.¹, Vasilyev V.I.², Palshina S.G.¹, Torgashina A.V.¹, Sokol E.V.¹, Khvan Yu.I.¹,
Rodionova E.B.³, Safonova T.N.⁴, Lapin S.V.⁵, Tkachenko O.Yu.⁵, Mazing A.V.⁵**

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow; ²MEDSI Clinic, Moscow; ³OOO «Treatment Center»,
Moscow; ⁴Research Institute of Eye Diseases, Moscow; ⁵Acad. I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical
University, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg

¹34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia; ²3A, Gruzinsky Lane, Moscow 123056, Russia; ³15/1, Timur
Frunze St., Moscow 119021, Russia; ⁴11A, Rossolimo St., Moscow 119021; Russia;
⁵6-8, Lev Tolstoy St., Saint Petersburg 197022, Russia

Objective: to study clinical and laboratory features in patients with anticentromere antibody (ACA)-positive Sjögren's disease (SD), as well as the sensitivity of different methods for determination of ACA, and to elaborate an algorithm for differential diagnosis in ACA-positive patients.

Patients and methods. The V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology followed up 136 patients who were highly positive for ACA. The investigators used the 2001 Russian criteria for the diagnosis for SD; the 2013 ACR/European League Against Rheumatism (EULAR) criteria for that of scleroderma systematica (SDS); the guidelines of the American Association for the Study of Liver Diseases, the Russian Gastroenterological Association, and the Russian Society for the Study of the Liver for that of primary biliary cholangitis (PBC)/biliary duct epitheliitis in the presence of SD. Lymphomas were diagnosed by biopsies of affected organs according to the WHO classification. SD was diagnosed in 119 patients; SDS in 49 cases (37 with SDS concurrent with SD and 12 with isolated SDS), PBC/biliary duct epitheliitis in 23 (all cases with PBC/biliary duct epitheliitis concurrent with SD and/or SDS); 5 patients were excluded from the investigation. Further analysis included 131 ACA-positive patients. The patients were divided into three groups: SD (n=82 or 62.6%); SD+SDS (n=37 or 28.24%); SDS (n=12 or 9.16%).

Results and discussion. Autoantibodies to centromere peptide (CENP) A and CENP-B in the same titers were detected in all ACA-positive patients, regardless of diagnosis. Comparative analysis of three patient groups revealed no statistically significant differences in the frequency of laboratory deviations. The signs characteristic of classical SD (rheumatoid factor (RF)), anti-Ro and anti-La antibodies, leukopenia, higher ESR values, hypergammaglobulinemia, and elevated IgG/IgA levels) were found in a small proportion of patients. The frequency and severity of glandular manifestations did not differ in SD and SD + SDS. PBC/biliary duct epitheliitis was present in 17.5% of ACA-positive patients (in most antimitochondrial antibody-positive cases); no statistically significant differences in its frequency were found between the groups. Other extraglandular manifestations in SD and SD + SDS were identified in a smaller number of patients. All sclerodermic spectrum manifestations were more common in SD and SD + SDS than in BS. Pulmonary arterial hypertension was not diagnosed in any patient from the SD group. MALT lymphomas were detected in 19 ACA-positive patients. Those were present only in BS patients and absent in the SDS group. MALT lymphomas developed in the first 10 years after the onset of SD. The transformation of MALT lymphoma into diffuse large B-cell lymphoma was observed in 2 patients. The main signs of lymphomas in SD patients were persistent parotid salivary gland enlargement, decreased levels of complement C4 and peripheral blood CD19+ cells, as well as cryoglobulinemic vasculitis, serum monoclonal secretion, lymphoid infiltration in the minor salivary glands (a focus score of >4), and severe damage to the salivary and lacrimal glands.

Conclusion. ACA-associated SD is an independent disease subtype characterized by an increased risk for SDS, PBC, and MALT lymphomas and by a low frequency of the systemic manifestations and laboratory signs characteristic of classical SD. Regardless of the detected type of antibodies and the presence or absence of extraglandular manifestations, damage to the salivary and lacrimal glands progresses in SD, which often leads to lymphomas; therefore, the therapy that may prevent this complication should be initiated as soon as possible after SD diagnosis. The lymphoproliferation signs identified in this investigation should be taken into account in all ACA-positive patients with SD for the early diagnosis of lymphoid tumors before therapy is prescribed. An algorithm for differential diagnosis in seropositivity for ACA is presented. Determination of autoantibodies to CENP-A and CENP-B does not allow the differential diagnosis in ACA-positive patients.

Keywords: антицентромерные антитела; болезнь Шёгрена; системная склеродермия; первичный билиарный холангит; лим-
нолиферативные заболевания; MALT лимфома.

Contact: Богдан Дмитриевич Чальцев; bodya92@inbox.ru

For reference: Chaltsev BD, Vasilyev VI, Palshina SG, et al. Characteristics of clinical, laboratory, and immunological manifestations in patients with anticentromere antibody-associated Sjögren's disease. Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal. 2020;14(4):50–59. DOI: 10.14412/1996-7012-2020-4-50-59

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ / ORIGINAL INVESTIGATIONS

Болезнь Шёгрена (БШ) занимает второе место после ревматоидного артрита (РА) среди системных ревматических заболеваний (РЗ) по распространенности в популяции [1–3]. Также среди всех РЗ в большинстве случаев именно БШ является компонентом полиаутоиммунных состояний [4], т. е. сочетается с РА, системной красной волчанкой (СКВ), системной склеродермией (ССД). При этом наиболее широко используемые в лечении РА, СКВ, ССД глюкокортикоиды, метотрексат, аминохинолиновые препараты, азатиоприн, лефлуномид, сульфасалазин не позволяют остановить прогрессирование БШ и не снижают частоту развития лимфопролиферативных заболеваний (ЛПЗ) при БШ [5–7]. Поэтому выявление БШ у пациентов с другими РЗ непременно должно отражаться на выборе терапевтической тактики. В связи с этим значение диагностики и лечения БШ в практике ревматолога крайне высоко.

Иммунологической «визитной карточкой» БШ являются антитела к Ro (анти-Ro) и La (анти-La), выявляемые у 60–80% больных [8], однако описаны субтипы БШ, при которых они могут отсутствовать [9–11]. Одним из таких субтипов является БШ, ассоциированная с антицентромерными антителами (АЦА). Хотя данный субтип заболевания был впервые описан еще в XX в. [12] и встречается в 3–27% случаев БШ [10], до сих пор АЦА-позитивным пациентам зачастую не проводится обследование для исключения БШ ввиду того, что АЦА расцениваются как высокоспецифичный маркер лимитированной формы ССД [13, 14]. Серопозитивность по АЦА обнаруживают с помощью непрямой реакции иммунофлюoresценции (НРИФ) на Нер-2-клетках. При позитивности сыворотки по АЦА антинуклеарный фактор (АНФ) имеет центромерный тип свечения [15]. С целью дальнейшего определения конкретного аутоантисыворотки АЦА проводится иммуноферментный анализ (ИФА) либо иммуноблоттинг.

Аутоантисыворотки для АЦА могут являться 8 центромерных рибонуклеопротеинов с различной молекулярной массой (A, B, C, D, E, F, H, O) [4] и гетерохроматиновый белок 1 (HP1a) [16, 17]. Основным аутоантисывороткам, реагирующими практически со всеми АЦА-позитивными сыворотками, считается центромерный пептид (CENP) В [15]. Аутоантитела к CENP-А, -В, -С, -Д, -Е и -О выявлялись при ССД, к CENP-В, -С, -Н и -HP1a – при БШ, к CENP-Р – при опухолях [10, 16]. В большинстве случаев у пациентов с АЦА-позитивной ССД одновременно обнаруживаются аутоантитела как к CENP-А, так и к CENP-В вследствие перекрестной реактивности эпитопов данных белков [18]. А.С. Gelber и соавт. [19] при сравнении эпитопной специфичности АЦА у пациентов с БШ и ССД показали, что сыворотки пациентов с БШ и АЦА позитивны по аутоантисывороткам к CENP-С, а сыворотки пациентов с ССД и АЦА – по аутоантисывороткам как к CENP-В, так и CENP-С. В исследовании N. Tanaka и соавт. [16] также проведено сравнение АЦА-позитивных сывороток пациентов с БШ и ССД и установлена высокая частота аутоантител к CENP-В и при БШ, и при ССД. Однако при БШ достоверно чаще, чем при ССД, выявлялись аутоантисыворотки к CENP-С и HP1a, на основании чего авторы сделали вывод, что БШ, ассоциированная с АЦА, является субтипов БШ, не зависящим от ССД. При этом некоторые авторы отмечают, что НРИФ обладает высокой чувствительностью в отношении антисывороток к CENP-В, однако может не определять аутоантисыворотки к

другим центромерным протеинам (например, к CENP-С) [10, 19].

Цель исследования – изучение клинических и лабораторных особенностей у позитивных по АЦА пациентов с БШ, а также чувствительности разных методов определения АЦА, разработка алгоритма дифференциальной диагностики у АЦА-позитивных пациентов.

Пациенты и методы. В длительное проспективное исследование включено 136 АЦА-позитивных пациентов (130 женщин, 6 мужчин), наблюдавшихся в ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» с 1998 по 2019 г. Критерием включения служило наличие высокого уровня АЦА (>3 норм). Серопозитивность по АЦА оценивали с помощью НРИФ на Нер-2-клетках, а также ИФА (ИФА + антитела к CENP-В). У 28 из 136 пациентов выполнен иммуноблоттинг с определением антисывороток к CENP-А и CENP-В.

Всех пациентов осматривал ревматолог, проводилось также иммунологическое (определение антиядерных аутоантисывороток, ревматоидного фактора – РФ, – СРБ, иммуноглобулинов, C3/C4-компонентов комплемента), стоматологическое (УЗИ слюнных желез, сиалометрия, сиалография, биопсия малых слюнных желез – МСЖ – и околоушных слюнных желез – ОУСЖ – или поднижнечелюстных слюнных желез – ПНЧСЖ – при наличии значительного их увеличения) и офтальмологическое (стимулированный тест Ширмера, проба Норна, окраска эпителия конъюнктивы и роговицы витальными красителями, УЗИ орбит при увеличении слезных желез) обследование для выявления железистых проявлений БШ, а также рентгенологическое, функциональное и лабораторное обследование для диагностики внежелезистых проявлений БШ и сочетанных РЗ. Диагноз БШ устанавливали на основании отечественных критерииев 2001 г. [20]. Для оценки соответствия пациентов международным классификационным критериям использовали критерии БШ АСР (American College of Rheumatology) 2012 г. [21] и АСР/ЕУЛАР (European League Against Rheumatism) 2016 г. [22], критерии ССД АСР/ЕУЛАР 2013 г. [23]. Диагностику первичного билиарного холангита (ПБХ)/эпителиита билиарных протоков при БШ осуществляли на основании оценки течения заболевания, функции печени, результатов определения антимитохондриальных антисывороток (АМА), а также морфологического исследования биоптатов печени, согласно рекомендациям Американской ассоциации по изучению заболеваний печени [24], Российской гастроэнтологической ассоциации и Российского общества по изучению печени [25]. Диагноз МАЛТ-лимфомы слюнных желез устанавливали на основании данных гистологического и иммуногистохимического исследований, а также полимеразной цепной реакции с определением В-клеточной клonalности биоптатов пораженных органов в соответствии с критериями диагностики гемопоэтических опухолей ВОЗ [26]. При длительном наблюдении 136 АЦА-позитивных пациентов БШ диагностирована у 119, ССД – у 49 (у 37 в сочетании с БШ и у 12 изолированная ССД), ПБХ/эпителиит билиарных протоков – у 23 (во всех случаях в сочетании с БШ и/или ССД). Исключены из дальнейшего анализа 1 пациентка с IgG4-связанным системным заболеванием (IgG4-ССЗ) с локализацией поражения в придаточных пазухах носа, мочевом пузыре, уретре, подкожной жировой клетчатке, а также 4 пациента, у которых диагностировать какое-либо

заболевание не удалось (рис. 1). Таким образом, в дальнейшее исследование вошел 131 АЦА-позитивный пациент.

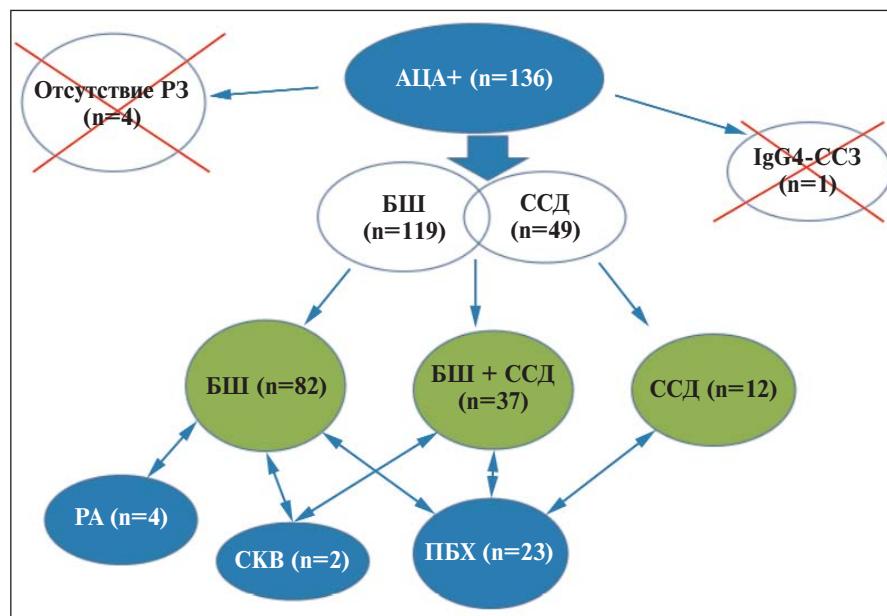


Рис. 1. Структура диагнозов у АЦА-позитивных пациентов
Fig. 1. Structure of diagnoses in ACA-positive patients

Больные были разделены на три группы: 1-ю группу, самую многочисленную, составили 82 (62,6%) пациента с БШ; 2-ю – 37 (28,24%) пациентов с сочетанием БШ и ССД; 3-ю – 12 (9,16%) пациентов с ССД. В этих группах сравнивали клинические и лабораторные проявления, оценивали частоту лимфом и клинико-лабораторные характеристики пациентов с лимфомами и без таковых.

Количественные переменные представлены в виде среднего арифметического (M), стандартного отклонения (δ), медианы (Me), 25-го и 75-го перцентиляй. Качественные переменные описывались абсолютными и относительными частотами (процентами). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Для количественных переменных проводили тест на нормальность распределения. Для оценки полученных результатов использованы: критерий Пирсона χ^2 (анализ таблиц сопряженности), непарный t-критерий Стьюдента. Если выборки из переменных не соответствовали нормальному закону распределения, использовали непараметрические тесты: U-тест Манна–Уитни, критерий Краскела–Уоллиса. Для определения взаимного влияния показателей применяли корреляционный анализ Спирмена. Вычисления выполняли на персональном компьютере с использованием приложения Microsoft Excel и пакета статистического анализа данных Statistica 10 for Windows (StatSoft Inc., USA).

Результаты. Для оценки значения определения СЕНР-А и СЕНР-В в дифференциальной диагностике АЦА-позитивных пациентов у 28 из них был осуществлен иммуноблоттинг с выявлением автоантител к СЕНР-А и СЕНР-В. У 26 из этих 28 пациентов имелась БШ, у 7 – ССД, у 7 – признаки ПБХ/эпителиита билиарных протоков. У 2 пациентов признаков аутоиммунных заболеваний не было. У 1 из них впоследствии развился феномен Рейно (ФР). У всех пациентов по данным НРИФ на Нер-2-клетках выявлены высокие

значения АНФ (от 1:2560 до 1:10 240). Во всех случаях АНФ имел центромерное свечение, а в 6 – также митохондриальное свечение. Позитивность по АМА при проведении ИФА обнаружена только у 3 из этих 6 больных. У всех пациентов при ИФА выявлены антитела к СЕНР-В. По данным иммуноблоттинга все 28 пациентов независимо от диагноза были высокопозитивны по антителам к СЕНР-А и СЕНР-В.

Во всех трех исследуемых группах (БШ, БШ + ССД и ССД) преобладали женщины, возраст пациентов с БШ и БШ + ССД был несколько выше, чем больных ССД ($49,7 \pm 11,7$; $47,5 \pm 10,9$ и $39,2 \pm 9,9$ года соответственно). Месяц длительности БШ до выявления ЛПЗ в первых двух группах не различалась и составляла 8,5 года.

Все пациенты были серопозитивны по АНФ (табл. 1). Характерные для классической БШ лейкопения, РФ, анти-Ro, анти-La, повышение СОЭ, гипергаммаглобулинемия, повышение уровня IgG/IgA выявлены у небольшого числа пациентов. При сравнительном анализе лабораторных от

клонений значимых различий в трех группах не отмечено, за исключением отсутствия анти-Ro и анти-La в группе ССД.

При анализе железистых проявлений БШ значимых различий между группами БШ и БШ + ССД не установлено. Выраженность лимфоидной инфильтрации МСЖ у этих пациентов также не различалась. Международным классификационным критериям БШ ACR 2012 г. и ACR/EULAR 2016 г. соответствовали 76,5 и 79,4% пациентов из группы БШ соответственно и 61,1% пациентов из группы БШ + ССД. Тяжелые нарушения функции слюнных/слезных желез и значительные изменения по данным сialogрафии и биопсии МСЖ при БШ и БШ + ССД наблюдались одинаково часто. Биопсия значительно увеличенных больших слюнных желез позволила диагностировать ЛПЗ во всех 24 случаях: было обнаружено формирование MALT-ткани у 5 и MALT-лимфом у 19 пациентов. Значимых различий в частоте выявления ЛПЗ при БШ и БШ + ССД не отмечалось. Выраженная лимфоидная инфильтрация (>4 фокуса) наиболее часто наблюдалась у пациентов с ЛПЗ. При БШ все железистые проявления выявлялись значимо чаще, чем при ССД. Хотя жалобы на сухость во рту предъявляли 41,7%, а на сухость глаз – 25% пациентов с ССД, объективных признаков поражения слюнных и слезных желез не было ни у одного из них. Биопсия МСЖ в группе ССД не проводилась, поэтому оценка их соответствия международным классификационным критериям БШ, для использования которых данная процедура является необходимой, не осуществлялась. MALT-лимфома слюнных желез, диагностированная в группе БШ у 17% пациентов, при ССД не выявлена.

В группах БШ и БШ + ССД с одинаковой частотой обнаруживался ПБХ, который в некоторых случаях трактовался нами как эпителиит билиарных протоков при БШ. Друг-

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ / ORIGINAL INVESTIGATIONS

Таблица 1. Частота лабораторных изменений у пациентов трех групп, n (%)

Table 1. Frequency of laboratory changes in patients of three groups, n (%)

Признак	БШ (n=82)	БШ + ССД (n=37)	ССД (n=12)
АНФ Нер-2 ($\geq 1/320$)	82 (100)	37 (100)	12 (100)
АМА	16 (27)	9 (36)	2 (50)
РФ	18 (21,95)	11 (29,73)	1 (8,33)
Анти-Ro	29 (35,37)	8 (21,62)	0*
Анти-La	7 (8,54)	3 (8,11)	0
Анти-RNP70	0	3 (16,67)	1 (11)
Анти-Scl70	0	0	0
Снижение уровня:			
C3	7 (8,54)	4 (11,43)	0
C4	10 (12,2)	9 (25,71)	1 (12,5)
Гипер gammaglobulinemia	14 (17)	2 (5,41)	1 (8,3)
Повышение уровня:			
IgG	10 (12,2)	1 (3)	0
IgM	20 (24,39)	8 (32)	2 (40)
IgA	14 (17)	4 (12,5)	1 (20)
СРБ	6 (7,32)	6 (16,22)	0
Криоглобулинемия	5 (12,5)	2 (10,53)	0
Моноклональная секреция	4 (12,5)	2 (20)	—
Анемия	7 (8,5)	5 (13,5)	2 (16,7)
Лейкопения	8 (9,7)	2 (5,4)	0
Тромбоцитопения	6 (7,3)	1 (2,7)	1 (8,33)
Повышение СОЭ	12 (14,6)	6 (16,22)	4 (33)

Примечание. Анти-RNP70 – антитела к рибонуклеопротеину 70; анти-Scl70 – антитела к топоизомеразе 1. Здесь и в табл. 2: * – $p < 0,05$ по сравнению с группой БШ.

Note. anti-RNP-70 – antibodies to ribonucleoprotein 70; anti-Scl 70 antibodies – anti-topoisomerase 1 antibodies. Here and in Table 2: * $p < 0,05$ compared with the SD group.

гие часто наблюдаемые при классической БШ системные проявления такие, как поражение периферической нервной системы, гипер gammaglobulinемическая пурпур, поражение почек, были диагностированы у единичных пациентов (табл. 2). Интерстициальное поражение легких (ИПЛ), артрит и артриты значимо чаще выявлялись у пациентов с БШ + ССД. У пациентов с ССД значимо более часто, чем при БШ, имелись ИПЛ, перикардит и артрит, значимых различий в частоте ПБХ и других внежелезистых проявлений не отмечено.

Признаки, условно отнесенные нами к изменениям склеродермического спектра, при БШ + ССД и ССД встречались значимо чаще, чем при БШ. Отек кистей, склеродактилия, проксимальная склеродерма, язвочки/рубочки не выявлены в группе БШ. ФР наблюдался только у трети из них. В 77% случаев он сопровождался капилляроскопическими изменениями склеродермического типа. Они также определялись у 3 пациентов с БШ без ФР. У всех пациентов с БШ отмечалось легкое течение ФР без образования язвочек или рубчиков. ИПЛ имелось у небольшой части пациентов, при этом в группах БШ + ССД и ССД статистически значимо чаще, чем в группе БШ (16,2; 18,8 и 2,8% соответ-

ственно). Легочная артериальная гипертензия (ЛАГ) в группе БШ не встречалась, в группе БШ + ССД она обнаружена у 18,9%, а в группе ССД – у 8,3% больных. Таким образом, классификационным критериям ССД ACR/EULAR 2013 г. не соответствовал ни один пациент из группы БШ.

MALT-лимфомы диагностированы у 19 АЦА-позитивных пациентов: у 14 (17%) из группы БШ и у 5 (13,5%) из группы БШ + ССД, в группе ССД лимфом не было. Трансформация MALT-лимфомы в диффузную В-клеточную крупноклеточную лимфому (ДВККЛ) выявлена у 2 пациентов (у 1 с БШ и у 1 с БШ + ССД). Сравнительная характеристика пациентов с лимфомами и без них приведена в табл. 3. У пациентов с БШ и лимфомами статистически значимо более часто выявлялись стойкое увеличение ОУСЖ, снижение уровня С4-компоненты комплемента и числа CD19+ клеток в периферической крови, криоглобулинемический васкулит, лимфоидная инфильтрация МСЖ > 4 фокуса, а также тяжелые ксеростомия и гиполакримия по сравнению с пациентами с БШ без лимфом. РФ и анти-Ro присутствовали только у четверти пациентов с лимфомами, и частота их не отличалась от таковой у пациентов без лимфом. Встречаемость повышенных уровней иммуноглобулинов в исследуемых группах также не различалась. Только 20% лимфом имели секреции, и частота выявления моноклональной секреции в группах с

лимфомами и без них не различалась. Анемия, лейкопения, тромбоцитопения, повышение СОЭ, гипер gammaglobulinемия обнаруживались в исследуемых группах в одинаковом числе случаев. У пациентов с лимфомами несколько чаще выявлялись рецидивирующий паротит и лимфаденопатия, однако эти различия не достигали статистической значимости. Различий в частоте таких внежелезистых проявлений, как ФР, артрит и артриты, плеврит/перикардит, невропатия, поражение почек, гипер gammaglobulinемическая пурпур, не отмечено.

Обсуждение. Низкая частота выявления характерных для классического варианта БШ иммунологических и лабораторных параметров при БШ, ассоциированной с АЦА, приводит к гиподиагностике этого субтипа заболевания. По данным нашего исследования, в позитивных по АЦА группах БШ и БШ + ССД только 79,4 и 61,1% пациентов соответственно удовлетворяли классификационным критериям БШ ACR/EULAR 2016 г., тогда как отечественным классификационным критериям [20] соответствовали 100% пациентов. Также в настоящем исследовании при анализе иммунологических параметров существенных различий, позволяющих осуществлять дифференциальную диагностику, ме-

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ / ORIGINAL INVESTIGATIONS

жду группами не выявлено, что указывает на необходимость обследования всех АЦА-позитивных пациентов для исключения БШ. Для этого целесообразно не только определение стандартных иммунологических показателей, но и проведение всех стоматологических и офтальмологических тестов, используемых для диагностики БШ.

Риск развития лимитированной формы ССД при АЦА-позитивной БШ, по данным литературы, составляет 25% [9, 16]. В настоящем исследовании у 37 из 119 АЦА-позитивных пациентов с БШ диагностирована лимитированная ССД, а более трети пациентов из группы изолированной БШ (36,7%) имели ФР с капилляроскопическими изменениями склеродермического типа, что указывает на повышенный риск развития лимитированной ССД в будущем [27]. В группе пациентов с изолированной БШ мы не наблюдали ни одного случая ЛАГ, которая в группе БШ + ССД зафиксирована в 18,9% случаев. ИПЛ в группах БШ + ССД и ССД встречалось достоверно чаще, чем в группе БШ (в 16,2; 18,8 и 2,8% случаев соответственно). Таким образом, при АЦА-позитивной БШ требуется длительное динамическое наблюдение и настороженность в отношении развития признаков ССД, в том числе ЛАГ и ИПЛ.

Также в настоящем исследовании у 26% пациентов с АЦА при длительном наблюдении были диагностированы холестатические заболевания печени, среди которых встречались как ПБХ, в некоторых случаях сопровождающийся прогрессированием в цирроз печени, так и легкие непротрессирующие случаи эпителиита билиарных протоков при БШ. Другие вножелезистые проявления, характерные для классической БШ (поражение почек, легких, невропатия, гипергаммаглобулинемическая пурпур), выявлялись у небольшого числа больных. Таким образом, основными системными проявлениями в группе пациентов с БШ и АЦА были признаки лимитированной формы ССД (наиболее часто ФР с капилляроскопическими изменениями склеродермического типа) и ПБХ/эпителиит билиарных протоков при БШ.

Несмотря на особенности течения БШ и низкую частоту выявления РФ при позитивности по АЦА (в настоящем исследовании 22 и 29,7% при БШ и БШ + ССД соответственно), наблюдалась высокая частота развития MALT-лимфом слюнных желез в первые 10 лет после начала заболевания, как и при классической БШ (в нашем исследовании 17 и 13,5% при БШ и БШ + ССД соответственно). Основными признаками лимфом у позитивных по АЦА пациентов с БШ были стойкое увеличение ОУСЖ, снижение уровня С4-компонента комплемента и CD19+ клеток в периферической крови, криоглобулинемический васкулит, лимфоидная инфильтрация МСЖ >200 клеток в фокусе, а также тяжелые

Таблица 2. Частота вножелезистых проявлений у пациентов трех групп, n (%)
Table 2. Frequency of extraglandular manifestations in patients of three groups, n (%)

Признак	БШ (n=82)	БШ + ССД (n=37)	ССД (n=12)
ПБХ/эпителиит билиарных протоков при БШ	13 (15,9)	8 (21,6)	2 (16,6)
АИГ	3 (3,6)	1 (2,7)	0
Невропатия	1 (1,2)	2 (5,4)	0
Лимфаденопатия	3 (3,6)	1 (2,7)	0
Поражение почек	2 (2,4)	1 (2,7)	0
ИПЛ	2 (2,78)	6 (16,2)*	2 (18)*
Плеврит	1 (1,2)	1 (2,7)	0
Перикардит	2 (2,4)	4 (10,8)	4 (33)*
Криоглобулинемический васкулит	5 (6,1)	1 (2,7)	0
Гипергаммаглобулинемическая пурпур	1 (1,2)	0	0
Артрит	5 (6,1)	8 (21,6)*	4 (33)*
Артрапатии	23 (28)	23 (62,1)*	6 (50)
РА	4 (4,9)	0*	0
АИТ	7 (30,4)	2 (40)	—

Примечание. АИГ – аутоиммунный гепатит; АИТ – аутоиммунный тиреоидит.

Note. AIH – autoimmune hepatitis; AIT – autoimmune thyroiditis.

ксеростомия и гиполакризия. Эти признаки ЛПЗ должны учитываться при диагностическом поиске у всех АЦА-позитивных пациентов с БШ для раннего выявления лимфоидных опухолей. До настоящего времени признаки лимфом и их морфологические/иммуноморфологические субтипы в группе пациентов с АЦА-позитивной БШ широко не освещались, описания носили единичный характер [28, 29]. В многочисленных работах, посвященных изучению БШ [30–41], стойкое увеличение ОУСЖ, снижение уровня С4-компонента комплемента, криоглобулинемический васкулит относятся к наиболее сильным предикторам развития лимфомы, что подтверждают и наши данные. Напротив, снижение числа CD19+ клеток в периферической крови ранее в литературе в качестве предиктора возникновения лимфомы при БШ не рассматривалось, в настоящем же исследовании все пациенты с лимфомами имели данный признак, в отличие от пациентов без них. Вероятно, снижение количества CD19+ лимфоцитов в периферической крови при В-клеточных лимфомах может быть связано с интенсивной пролиферацией данных клеток в органах-мишениях и, как следствие, с выведением их из периферической крови. Ранее мы рассматривали повышение уровня IgM при классическом варианте БШ как один из предикторов развития лимфом, в настоящем же исследовании уровня IgM у пациентов с лимфомами и без них не различались, что, вероятно, связано с наличием у некоторых больных ПБХ/эпителиита билиарных протоков при БШ, который также сопровождается повышением уровня IgM. Секретирующий характер лимфом отмечался только у 20% наших больных, что указывает на необходимость выполнения био-

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ / ORIGINAL INVESTIGATIONS

Таблица 3. Сравнительная характеристика клинико-лабораторных проявлений у пациентов с БШ с лимфомами и без них, n (%)
Table 3. Comparative characteristics of clinical and laboratory manifestations in SD patients with and without lymphomas, n (%)

Признак	БШ + лимфома (n=19)	БШ без лимфомы (n=100)
РФ	5 (26,3)	24 (24)
Анти-Ro	5 (26,3)	32 (32)
Анти-La	0	10 (10)
Снижение уровня:		
C3	3 (15,8)	8 (8,16)
C4	8 (42,1)	11 (11,2)*
Повышение уровня:		
IgG	1 (5,3)	10 (10,4)
IgM	5 (26,3)	23 (24,2)
IgA	4 (21)	14 (14,7)
СРБ	3 (15,8)	9 (9)
Криоглобулинемия	3 (18,75)	4 (9,3)
Моноклональная секреция	3 (20)	3 (11)
Анемия	0	12 (12)
Лейкопения	2 (10,5)	8 (8)
Тромбоцитопения	1 (5,3)	6 (6)
Повышение СОЭ	1 (5,3)	17 (17)
Гипергаммаглобулинемия	2 (10,5)	14 (14)
Снижение числа CD19+ клеток в периферической крови	10 (100)	0*
Лимфогистиоцитарная инфильтрация МСЖ >4 фокуса	5 (71,4)	15 (33)*
Невропатия	1 (5,3)	2 (2)
ФР	8 (42,1)	59 (59)
Рецидивирующий паротит	6 (31,6)	15 (15)
Гиполакrimия 3-й степени	14 (73,7)	45 (45)*
Ксеростомия 3-й степени	15 (83,3)	39 (41)*
Лимфаденопатия	2 (10,5)	2 (2)
Поражение почек	0	3 (3)
Плеврит	0	2 (2)
Перикардит	1 (5,3)	5 (5)
Криоглобулинический васкулит	3 (15,8)	3 (3)*
Гипергаммаглобулиническая пурпуря	0	1 (1)
Артрит	2 (10,5)	11 (11)
Артралгии	9 (47,4)	37 (37)
Стойкое увеличение ОУСЖ	17 (89,5)	17 (17)*
Увеличение слезных желез	0	0

*p<0,05.

псии ОУСЖ/ПНЧСЖ при их стойком увеличении для исключения лимфомы даже при отсутствии моноклональной

секреции по данным иммунохимического исследования крови и мочи. Согласно международным рекомендациям по

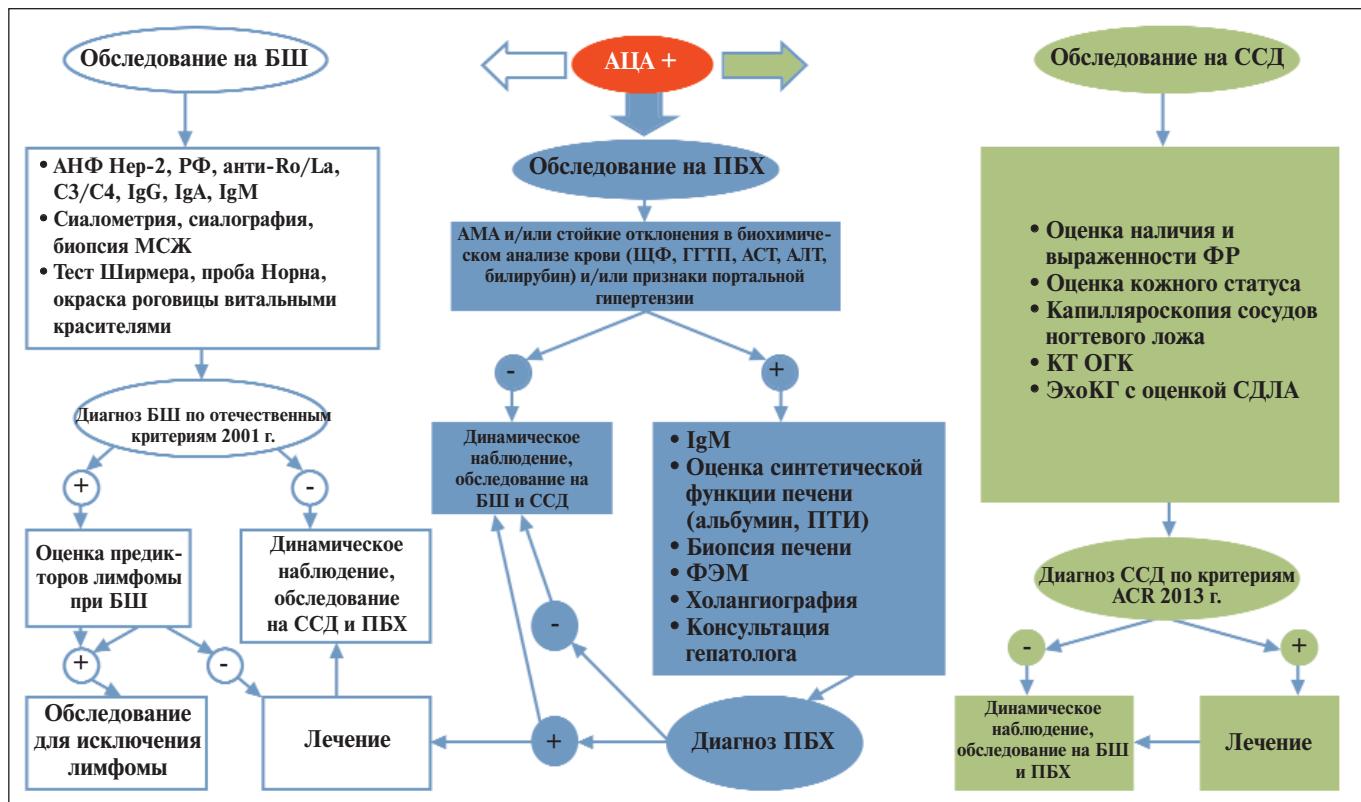


Рис. 2. Алгоритм дифференциальной диагностики при серопозитивности пациента по АЦА. АНФ Нер-2 – антинуклеарный фактор, выявленный на клетках линии Нер-2 человека; ЩФ – щелочная фосфатаза; ГГТП – гамма-глутамилтранспептидаза; АЛТ – аланинаминотрансфераза; АСТ – аспартатаминотрансфераза; ПТИ – протромбиновый индекс; ФЭМ – фибрэластометрия; КТ ОГК – компьютерная томография органов грудной клетки; ЭхоКГ – эхокардиография; СДЛА – систолическое давление в легочной артерии

Fig. 2. Algorithm for differential diagnosis in seropositivity for ACA in patients

ANF Hep-2 – an antinuclear factor detected on human HEp-2 cells; ALP – alkaline phosphatase; GGT – gamma glutamyl transpeptidase; ALT – alanine aminotransferase; AST – aspartate aminotransferase; PTI – prothrombin index; FEM – fibroelastometry; Chest CT – chest computed tomography; EchoCG – echocardiography; PASP – pulmonary artery systolic pressure

лечению БШ [3, 42–44], при железистых формах следует использовать симптоматические средства для стимуляции секреции слюны и слезы, а проведения системной терапии при отсутствии вн妖езистых проявлений не требуется. Однако следует обратить внимание на то, что, по нашим данным, у пациентов с лимфомами течение БШ характеризовалось минимальными системными проявлениями и низкой иммунологической активностью, но тяжелыми железистыми проявлениями с развитием поздних стадий поражения слюнных и слезных желез и выраженной лимфоидной инфильтрацией МСЖ, что приводило к развитию MALT-лимфом и в 2 случаях к их последующей трансформации в ДВККЛ. Таким образом, при БШ независимо от выявляемого типа антител (анти-Ro, анти-La, РФ, АЦА и др.) и наличия или отсутствия вн妖езистых проявлений прогрессирует поражение слюнных и слезных желез, что нередко приводит к развитию ЛПЗ в первые 10 лет после начала заболевания, а значит, терапия, способная предотвратить развитие данного осложнения, должна быть начата сразу после установления диагноза БШ.

В настоящем исследовании чувствительность НРИФ, ИФА и иммуноблоттинга в отношении определения АЦА была сопоставима, а определение аутоантител к СЕНР-А и СЕНР-В не позволяло осуществлять дифференциальную

диагностику БШ, ССД и ПБХ/эпителиита билиарных протоков в рамках БШ. Оба типа аутоантител в одинаковых титрах выявлены у всех обследованных независимо от диагноза. Ограничением нашего исследования, безусловно, явилась невозможность определения аутоантител к СЕНР-С и НР1а, которое, по данным нескольких зарубежных исследований [10, 16, 19], может стать полезным инструментом дифференциальной диагностики БШ и ССД при серопозитивности пациента по АЦА.

Заключение. Таким образом, высокая частота сочетаний БШ, ССД и ПБХ у АЦА-позитивных пациентов не вызывает сомнений. Подобные полиаутоиммунные состояния могут быть трудны для диагностики, и в центре данного дифференциально-диагностического треугольника находится АЦА, что требует более детального изучения АЦА-позитивных пациентов и их тщательного мультидисциплинарного обследования для выявления указанных состояний. Ниже мы приводим простой алгоритм дифференциальной диагностики при серопозитивности по АЦА, который, надеемся, поможет ревматологам в повседневной клинической работе (рис. 2). Данный алгоритм включает обязательное обследование и динамическое наблюдение АЦА-позитивных пациентов для исключения БШ, ССД и ПБХ/эпителиита билиарных протоков в рамках БШ, а также онкогематоло-

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ / ORIGINAL INVESTIGATIONS

тическое обследование пациентов с БШ на наличие ЛПЗ при обнаружении предикторов их развития. Использование данного алгоритма позволит диагностировать БШ, ССД,

ПБХ/эпителиит билиарных протоков в рамках БШ и ЛПЗ на ранних стадиях и более корректно проводить лечение таких пациентов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Reksten TR, Jonsson MV. Sjögren's syndrome: an update on epidemiology and current insights on pathophysiology. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am.* 2014 Feb; 26(1):1-12. doi: 10.1016/j.coms.2013.09.002.
2. Thomas E, Hay EM, Hajeer A, Silman AJ. Sjögren's syndrome: a community based study of prevalence and impact. *Br J Rheumatol.* 1998 Oct;37(10):1069-76. doi: 10.1093/rheumatology/37.10.1069.
3. Vivino FB, Bunya VY, Massaro-Giordano G, et al. Sjögren's syndrome: An update on disease pathogenesis, clinical manifestations and treatment. *Clin Immunol.* 2019 Jun;203: 81-121. doi: 10.1016/j.clim.2019.04.009. Epub 2019 Apr 29.
4. Amador-Patarroyo MJ, Arbelaez JG, Ruben D, et al. Sjögren's syndrome at the crossroad of polyautoimmunity. *J Autoimmun.* 2012 Sep;39(3):199-205. doi: 10.1016/j.jaut.2012.05.008. Epub 2012 Jun 30.
5. Васильев ВИ. Болезнь Шёгрена: клинико-лабораторные, иммуноморфологические проявления и прогноз. Автореф. дисс. докт. мед. наук. Москва; 2007. 45 с. [Vasil'ev VI. Sjögren's disease: clinical and laboratory, immunomorphological manifestations and prognosis. Autoref. diss. doct. med. sci. Moscow; 2007. 45 p.]
6. Brito-Zeron P, Ramos-Casals M, EULAR-SS task force group. Advances in the understanding and treatment of systemic complications in Sjögren's syndrome. *Curr Opin Rheumatol.* 2014 Sep;26(5):520-7. doi: 10.1097/BOR.0000000000000096.
7. Gottenberg JE, Ravaud P, Puechal X, et al. Effects of hydroxychloroquine on symptomatic improvement in primary Sjögren syndrome: the JOQUER randomized clinical trial. *JAMA.* 2014 Jul 16;312(3):249-58. doi: 10.1001/jama.2014.7682.
8. Fayyaz A, Kurien BT, Hal Scofield R. Autoantibodies in Sjögren's Syndrome. *Rheum Dis Clin North Am.* 2016 Aug;42(3): 419-34. doi: 10.1016/j.rdc.2016.03.002. Epub 2016 Jun 21.
9. Nakamura H, Kawakami A, Hayashi T, et al. Anticentromere antibody-seropositive Sjögren's syndrome differs from conventional subgroup in clinical and pathological study. *BMC Musculoskelet Disord.* 2010 Jul 1;11:140. doi: 10.1186/1471-2474-11-140.
10. Baer AN, Medrano L, McAdams-DeMarco M, Gniadek TJ. Anticentromere antibodies are associated with more severe exocrine glandular dysfunction in Sjögren's syndrome: Analysis of the Sjögren's International Collaborative Clinical Alliance cohort. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2016 Oct;68(10):1554-9.
11. Tinazzi E, Patuzzo G, Lunardi C. Autoantigens and Autoantibodies in the Pathogenesis of Sjögren's Syndrome. In: Sjögren's Syndrome. Elsevier; 2016. P. 141-156.
12. Vlachoyiannopoulos PG, Drosos AA, Wilk A, Moutsopoulos HM. Patients with anticentromere antibodies, clinical features, diagnoses and evolution. *Br J Rheumatol.* 1993 Apr;32(4):297-301. doi: 10.1093/rheumatology/32.4.297.
13. Villalta D, Imbastaro T, Di Giovanni S, et al. Diagnostic accuracy and predictive value of extended autoantibody profile in systemic sclerosis. *Autoimmun Rev.* 2012 Dec; 12(2):114-20. doi: 10.1016/j.autrev.2012.07.005
14. Ferri C, Valentini G, Cozzi F, et al. Systemic sclerosis: demographic, clinical and serologic features and survival in 1012 Italian patients. *Medicine (Baltimore).* 2002 Mar; 81(2):139-53. doi: 10.1097/00005792-200203000-00004.
15. Ананьева LP, Александрова ЕН. Автоантитела при системной склеродермии: спектр, клинические ассоциации и прогностическое значение. Научно-практическая ревматология. 2016;54(1):86-99. [Anan'eva LP, Aleksandrova EN. Autoantibodies in systemic scleroderma: spectrum, clinical associations, and prognostic value. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2016;54(1):86-99. (In Russ.)].
16. Tanaka N, Muro Y, Suzuki Y, et al. Anticentromere antibody-positive primary Sjögren's syndrome: Epitope analysis of a subset of anticentromere antibody-positive patients. *Mod Rheumatol.* 2017 Jan;27(1): 115-21. doi: 10.1080/14397595.2016.1176327. Epub 2016 May 10.
17. Katano K, Kawano M, Koni I, et al. Clinical and laboratory features of anticentromere antibody positive primary Sjögren's syndrome. *J Rheumatol.* 2001 Oct;28(10): 2238-44.
18. Hudson M, Mahler M, Pope J, et al; Canadian Scleroderma Research Group. Clinical Correlates of CENP-A and CENP-B Antibodies in a Large Cohort of Patients with Systemic Sclerosis. *J Rheumatol.* 2012 Apr; 39(4):787-94. doi: 10.3899/rheum.111133.
19. Gelber AC, Pillemer SR, Baum BJ, et al. Distinct recognition of antibodies to centromere proteins in primary Sjögren's syndrome compared with limited scleroderma. *Ann Rheum Dis.* 2006 Aug;65(8):1028-32. doi: 10.1136/ard.2005.046003. Epub 2006 Jan 13.
20. Насонов ЕЛ, редактор. Российские клинические рекомендации. Ревматология. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2017. 464 с. [Nasonov EL, editor. *Rossiiskie klinicheskie rekomendatsii. Revmatologiya* [Russian clinical guidelines. Rheumatology]. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. 464 p.].
21. Shiboski SC, Shiboski CH, Criswell LA, et al; Sjögren's International Collaborative Clinical Alliance (SICCA) Research Groups. American College of Rheumatology Classification Criteria for Sjögren's Syndrome: A Data-Driven, Expert Consensus Approach in the SICCA Cohort. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2012 Apr;64(4):475-87. doi: 10.1002/acr.21591.
22. Shiboski CH, Shiboski SC, le Seror R, et al; International Sjögren's Syndrome Criteria Working Group. 2016 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Classification Criteria for Primary Sjögren's Syndrome: A Consensus and Data-Driven Methodology Involving Three International Patient Cohorts. *Arthritis Rheumatol.* 2017 Jan;69(1): 35-45. doi: 10.1002/art.39859. Epub 2016 Oct 26.
23. Van den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, et al. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American College of Rheumatology/European League against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum.* 2013 Nov;65(11):2737-47. doi: 10.1002/art.38098. Epub 2013 Oct 3.
24. Lindor KD, Bowles CL, Boyer J, et al. Primary Biliary Cholangitis: 2018 Practice Guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology.* 2019 Jan; 69(1):394-419. doi: 10.1002/hep.30145. Epub 2018 Nov 6.
25. Ивашкин ВТ, Широкова ЕН, Маевская МВ и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Российской общества по изучению печени по диагностике и лечению холестаза. Российский журнал гастроэнтерологии гепатологии колопрекологии. 2015;2:41-57. [Ivashkin VT, Shirokova YeN, Mayevskaya MV, et al. Clinical Guidelines of the Russian Gastroenterological Association and the Russian Society on Study of the Liver on Diagnostics and Treatment of Cholestasis. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2015;25(2):41-57. (In Russ.)].
26. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al, editors. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. 4th edition. IARC: Lyon; 2017. 523 p.
27. Tektonidou M, Kaskani E, Skopouli FN, Moutsopoulos HM. Microvascular abnormalities

- ties in Sjögren's syndrome: nailfold capillaroscopy. *Rheumatology (Oxford)*. 1999 Sep; 38(9):826-30. doi: 10.1093/rheumatology/38.9.826.
28. Baldini C, Mosca M, Della Rossa A, et al. Overlap of ACA-positive systemic sclerosis and Sjögren's syndrome: a distinct clinical entity with mild organ involvement but at high risk of lymphoma. *Clin Exp Rheumatol*. Mar-Apr 2013;31(2):272-80. Epub 2013 Jan 18.
29. Gulati D, Kushner I, File E, Magrey M. Primary Sjögren's syndrome with anticentromere antibodies – a clinically distinct subset. *Clin Rheumatol*. 2010 Jul;29(7):789-91. doi: 10.1007/s10067-009-1359-9. Epub 2010 Jan 19.
30. Retamozo S, Brito-Zeron P, Ramos-Casals M. Prognostic markers of lymphoma development in pSS. *Lupus*. 2019 Jul;28(8): 923-36. doi: 10.1177/0961203319857132. Epub 2019 Jun 19.
31. Sutcliffe N, Inanc M, Speight P, Isenberg D. Predictors of lymphoma development in primary Sjögren's syndrome. *Semin Arthritis Rheum*. 1998 Oct;28(2):80-7. doi: 10.1016/s0049-0172(98)80040-1.
32. Ioannidis JP, Vassiliou VA, Moutsopoulos HM. Long-term risk of mortality and lymphoproliferative disease and predictive classification of primary Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum*. 2002 Mar;46(3): 741-7. doi: 10.1002/art.10221.
33. Theander E, Henriksson G, Ljungberg O, et al. Lymphoma and other malignancies in primary Sjögren's syndrome: A cohort study on cancer incidence and lymphoma predictors. *Ann Rheum Dis*. 2006 Jun;65(6):796-803. doi: 10.1136/ard.2005.041186. Epub 2005 Nov 10.
34. Tzioufas AG, Boumba DS, Skopouli FN, Moutsopoulos HM. Mixed monoclonal cryoglobulinemia and monoclonal rheumatoid factor cross-reactive idiotypes as predictive factors for the development of lymphoma in primary Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum*. 1996 May;39(5):767-72. doi: 10.1002/art.1780390508.
35. Baimpa E, Dahabreh IJ, Voulgarelis M, Moutsopoulos HM. Hematologic manifestations and predictors of lymphoma development in primary Sjögren syndrome: Clinical and pathophysiologic aspects. *Medicine (Baltimore)*. 2009 Sep;88(5):284-93. doi: 10.1097/MD.0b013e3181b76ab5.
36. Solans-Laque R, Lopez-Hernandez A, Bosch-Gil JA, et al. Risk, predictors, and clinical characteristics of lymphoma development in primary Sjögren's syndrome. *Semin Arthritis Rheum*. 2011 Dec;41(3):415-23. doi: 10.1016/j.semarthrit.2011.04.006. Epub 2011 Jun 12.
37. Baldini C, Pepe P, Luciano N, et al. A clinical prediction rule for lymphoma development in primary Sjögren's syndrome. *J Rheumatol*. 2012 Apr;39(4):804-8. doi: 10.3899/jrheum.110754. Epub 2012 Feb 15.
38. Johnsen SJ, Brun JG, Gørransson LG, et al. Risk of non-Hodgkin's lymphoma in primary Sjögren's syndrome: A population-based study. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2013 May;65(5):816-21. doi: 10.1002/acr.21887.
39. Quartuccio L, Isola M, Baldini C, et al. Biomarkers of lymphoma in Sjögren's syndrome and evaluation of the lymphoma risk in prelymphomatous conditions: Results of a multicenter study. *J Autoimmun*. 2014 Jun;51: 75-80. doi: 10.1016/j.jaut.2013.10.002. Epub 2013 Nov 11.
40. Risselada AP, Kruize AA, Bijlsma JW. Clinical features distinguishing lymphoma development in primary Sjögren's syndrome: A retrospective cohort study. *Semin Arthritis Rheum*. 2013 Oct;43(2):171-7. doi: 10.1016/j.semarthrit.2013.03.001. Epub 2013 May 7.
41. Fragkioudaki S, Mavragani CP, Moutsopoulos HM. Predicting the risk for lymphoma development in Sjögren syndrome: An easy tool for clinical use. *Medicine (Baltimore)*. 2016 Jun;95(25):e3766. doi: 10.1097/MD.0000000000003766.
42. Mariette X, Criswell LA. Primary Sjögren's Syndrome. *N Engl J Med*. 2018 Mar 8;378(10):931-939. doi: 10.1056/NEJMcp1702514.
43. Chen X, Wu H, Wei W. Advances in the diagnosis and treatment of Sjögren's syndrome. *Clin Rheumatol*. 2018 Jul;37(7): 1743-1749. doi: 10.1007/s10067-018-4153-8. Epub 2018 May 26.
44. Stefanski AL, Tomiak C, Pleyer U, et al. The Diagnosis and Treatment of Sjögren's Syndrome. *Dtsch Arztebl Int*. 2017 May 26; 114(20):354-361. doi: 10.3238/arztebl.2017.0354.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

24.07.2020/19.09.2020/23.09.2020

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.

Чальцев Б.Д. <https://orcid.org/0000-0003-4188-3578>
 Васильев В.И. <https://orcid.org/0000-0002-1425-8622>
 Пальшина С.Г. <https://orcid.org/0000-0003-3389-7064>
 Торгашина А.В. <https://orcid.org/0000-0001-8099-2107>
 Сокол Е.В. <https://orcid.org/0000-0002-2191-9361>
 Хван Ю.И. <https://orcid.org/0000-0003-2314-1466>
 Сафонова Т.Н. <https://orcid.org/0000-0020-4601-0904>
 Лапин С.В. <https://orcid.org/0000-0002-4998-3699>
 Ткаченко О.Ю. <https://orcid.org/0000-0002-1479-6551>
 Мазинг А.В. <https://orcid.org/0000-0002-3055-6507>

Терапевтический лекарственный мониторинг метотрексата и его метаболитов в эритроцитах и мононуклеарах больных ревматоидным артритом

Гриднева Г.И.¹, Муравьев Ю.В.¹, Баймеева Н.В.², Сыгырта В.С.¹, Глухова С.И.¹,
Гусева И.А.¹, Самаркина Е.Ю.¹, Аронова Е.С.¹, Кудрявцева А.В.¹

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

²ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва

¹Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; ²Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34

Цель исследования – оценка динамики концентрации метотрексата (МТ) и его основных метаболитов в эритроцитах (ЭР) и мононуклеарах (МО) у больных ревматоидным артритом (РА) с учетом индивидуальных особенностей (возраст, терапия статинами и курение).

Пациенты и методы. В исследование включено 33 больных РА, получающих МТ (средний возраст $53,2 \pm 11,7$ года), у которых проводили терапевтический лекарственный мониторинг с определением концентрации свободного МТ, а также МТ полиглутаматов (МТПГ) с 2, 3 и 4 глутаматными остатками (МТПГ 2–4) в ЭР и МО с помощью tandemной хроматомасс-спектрометрии после 4, 12 и 24 нед терапии.

Результаты и обсуждение. Через 12 нед концентрация МТПГ4 в МО была выше у больных, получавших статины, а концентрация МТ и МТПГ2 в ЭР оказалась значимо ниже у курильщиков. На 24-й неделе в ЭР у больных старшего возраста отмечены более высокий уровень МТ и более низкая концентрация МТПГ4.

Заключение. После 24 нед терапии в ЭР у больных старшего возраста концентрация МТПГ4 была ниже, а уровень МТ – выше, чем у остальных пациентов, что подтверждает данные о более медленном метаболизме МТ в пожилом возрасте. Прием статинов, вероятно, оказывает положительное влияние на накопление МТПГ. У курильщиков выявлена статистически значимо более низкая концентрация МТПГ в ЭР на 12-й неделе терапии.

Ключевые слова: терапевтический лекарственный мониторинг; метотрексат; ревматоидный артрит.

Контакты: Галина Игоревна Гриднева; galinakugno@rambler.ru

Для ссылки: Гриднева ГИ, Муравьев ЮВ, Баймеева НВ и др. Терапевтический лекарственный мониторинг метотрексата и его метаболитов в эритроцитах и мононуклеарах больных ревматоидным артритом. Современная ревматология. 2020;14(4):60–64. DOI: 10.14412/1996-7012-2020-4-60-64

Therapeutic drug monitoring of methotrexate and its metabolites in the red blood cells and mononuclear cells of patients with rheumatoid arthritis

**Gridneva G.I.¹, Muravyev Yu.V.¹, Baimeeva N.V.², Sygyrta V.S.¹, Glukhova S.I.¹,
Guseva I.A.¹, Samarkina E.Yu.¹, Aronova E.S.¹, Kudryavtseva A.V.¹**

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow; ²Mental Health Research Center, Moscow

¹34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia; ²34, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia

Objective: to assess the time course of changes in the concentration of methotrexate (MTX) and its main metabolites in the red blood cells (RBC) and mononuclear cells (MNC) of patients with rheumatoid arthritis (RA), by taking into account individual characteristics (age, statin therapy, and smoking).

Patients and methods. The investigation enrolled 33 MTX-treated patients (mean age 53.2 ± 11.7 years) with RA, who underwent therapeutic drug monitoring to measure the RBC and MNC concentrations of free MTX and MTX polyglutamates (MTXPGs) with 2, 3, and 4 glutamate residues (MTXPG 2–4) in using tandem chromatomass spectrometry after 4, 12, and 24 weeks of therapy.

Results and discussion. Following 12 weeks, the concentration of MTXPG4 in the MNC was higher in patients taking statins, while that of MTX and MTXPG2 in the RBC were significantly lower than in smokers. At 24 weeks, older patients were observed to have a higher MTX level and a lower MTXPG4 concentration in the RBC.

Conclusion. After 24 weeks of therapy, the RBC concentration of MTXPG4 was lower and that of MTX was higher in older patients than in others, which confirms data on a slower MTX metabolism in the elderly. The use of statins is likely to have a positive impact on the accumulation of MTXPG. There is a statistically significantly lower RBC concentration of MTXPG in at 12 weeks of therapy.

Keywords: therapeutic drug monitoring; methotrexate; rheumatoid arthritis.

Contact: Galina Igorevna Gridneva; galinakugno@rambler.ru

For reference: Gridneva GI, Muravyev YuV, Baimeeva NV, et al. Therapeutic drug monitoring of methotrexate and its metabolites in the red blood cells and mononuclear cells of patients with rheumatoid arthritis. Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal. 2020;14(4):60–64. DOI: 10/14412/1996-7012-2020-4-60-64

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ / ORIGINAL INVESTIGATIONS

В настоящее время хорошо известно, что метотрексат (МТ) – пролекарство, которое активируется в клетках с образованием полиглутаматов. После введения МТ быстро попадает из плазмы в различные клетки, где подвергается глутаминированию при активном участии фолилполиглутамат-синтетазы. Этот фермент присоединяет к исходной молекуле до четырех дополнительных глутаматных остатков. Практически сразу начинается обратный процесс: глутаматные остатки удаляются γ -глутамилгидролазой с образованием исходной моноглутаматной формы МТ, которая быстро выводится из клетки с помощью трансмембранных белков [1]. Значение изучения закономерностей распределения активных метаболитов МТ для практики трудно переоценить. Поскольку этот препарат, как известно, обладает относительно узким терапевтическим окном, коррекция дозы только на основании клинического наблюдения может быть неоправданно долгой. Кроме того, у каждого больного существует вероятность нарушения схемы лечения (пропуски введений, самостоятельное изменение дозы), которое может оказаться на результатах терапии.

Терапевтический лекарственный мониторинг – комплекс мероприятий, направленных на определение концентрации лекарственных веществ в физиологических жидкостях для подбора оптимальной, наиболее эффективной для пациента схемы дозирования и минимизации неблагоприятных реакций (НР) препарата [2]. Лекарственный мониторинг позволяет осуществлять фармакокинетический контроль медикаментозной терапии. С этой целью в настоящее время применяется tandemная хроматомасс-спектрометрия [3]. Большинство крупных исследований, в том числе проспективных, с применением данного метода выполняются в Японии [4, 5], США [6], а также международными коллаборациями исследователей [7]. Результаты, полученные в японской популяции, не могут быть экстраполированы на европейцев, в связи с особенностями метаболизма МТ у представителей данной этнической группы. Исследования T. Dervieux являются актуальными, однако не охватывают весь спектр возможного обследования при терапевтическом лекарственном мониторинге, в частности определение содержания МТ полиглутаматов (МТПГ) в мононуклеарах (МО). Кроме того, в последние 3 года не проводилось проспективных исследований содержания МТПГ в крови у больных ревматоидным артритом (РА), а в выполненных ранее работах [8–10] использовался недостаточно чувствительный метод их определения. A. Sandhu и соавт. [11] наблюдали 117 пациентов (так называемая индийская азиатская популяция больных РА) в течение 24 нед и не выявили статистически значимой связи между концентрацией МТПГ и ответом на МТ. При этом у больных с НР (тошнота, рвота, головокружение, лихорадка) уровень МТПГ был значимо выше ($p=0,001$), чем у остальных пациентов. С помощью метода логистической регрессии авторы показали, что концентрация этого метаболита является предиктором развития подобных НР. Однако в группах с повышением и без повышения уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ) не обнаружено различий в концентрации МТПГ. Этнические особенности также не позволяют однозначно экстраполировать данные результаты на российских больных. Подобные работы единичны, не являются проспективными и не применимы для разработки терапев-

тического лекарственного мониторинга МТ у больных российской популяции.

Большой интерес в последнее время вызывает возможность определения комплаентности больных, получающих МТ. Так, K. Brady и соавт. [12] установили, что уровень МТПГ <5 нмоль/л в эритроцитах (ЭР) свидетельствует о грубых нарушениях схемы терапии или о невосприимчивости к МТ. В этой же работе установлены пороговые значения, которые соответствуют субтерапевтическому, промежуточному и терапевтическому уровням данного метаболита. Данная методика была предложена для определения комплаентности больных и внедрена в клиническую практику.

Следует, однако, учитывать, что кинетика МТ в ЭР отличается от таковой в других типах клеток, в частности в лейкоцитах, следовательно, четкая связь между концентрациями МТПГ в ЭР и эффективностью МТ при РА может отсутствовать [9]. Поэтому анализ концентрации МТПГ в иммунокомпетентных клетках представляется актуальным.

Цель исследования – изучение динамики концентрации МТ и его основных метаболитов в ЭР и МО у больных РА с учетом индивидуальных особенностей (возраст, терапия статинами и курение).

Пациенты и методы. В проспективное исследование включено 33 больных (26 женщин, 7 мужчин) с диагнозом РА, соответствующих критериям ACR/EULAR (American College of Rheumatology / European League Against Rheumatism) 2010 г., не получавших ранее МТ. Средний возраст пациентов составлял $53,2 \pm 11,7$ года. Все больные имели нормальную выделительную функцию почек (скорость клубочковой фильтрации >60 мл/мин/1,73м²). МТ назначали подкожно по 10–15 мг/нед с постепенным повышением дозы до 25 мг/нед или до развития НР. Характеристика больных, включенных в исследование, представлена в табл. 1.

Больных обследовали через 4, 12 и 24 нед после начала терапии. Во время визита оценивали активность РА по DAS28, регистрировали НР, проводимую терапию, индекс

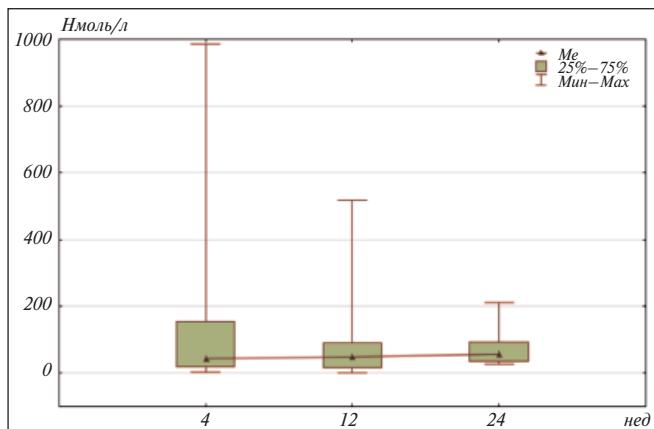
Таблица 1. Характеристика больных, включенных в исследование
Table 1. Characteristics of patients included in the investigation

Показатель	Значение
Женщины, n (%)	26 (78)
Мужчины, n (%)	7 (22)
Возраст, годы, M \pm δ	53,2 \pm 11,7
Индекс массы тела, кг/м ² , M \pm δ	26,5 \pm 4,6
Длительность заболевания, мес, Me [25-й; 75-й перцентили]	8,0 [5,0; 36,0]
РФ+, n (%)	26 (78)
АЦЦП+, n (%)	25 (76)
DAS28, M \pm δ	5,4 \pm 1
Прием статинов, n (%)	6 (18)
Курение, n (%)	4 (12)

Примечание. АЦЦП – антитела у циклическому цитруллинированному пептиду.
Note. ACCP antibodies – anti-cyclic citrullinated peptide antibodies.

Таблица 2. Динамика суммарной концентрации МТПГ2–4 в ЭР и МО, нмоль/л
Table 2. Time course of changes in the total RBC and MNC concentrations of MTXPG 2–4, nmol/L

Визит, неделя	Тип клеток	Ме	25-й; 75-й перцентили	Мин.	Макс.
4-я	ЭР	42,8	19,0; 155,0	3,0	987,7
	МО	6,2	5,3; 11,9	1,6	147,2
12-я	ЭР	48,1	17,1; 89,0	0,1	519,9
	МО	10,9	3,9; 31,0	0,9	147,6
24-я	ЭР	39,4	17,2; 70,6	2,7	191,8
	МО	8,3	2,7; 14,0	0,4	72,4



массы тела, суммарную дозу МТ, принятого больным, количество и причину пропусков введений МТ. Выполняли общий анализ крови, определяли концентрацию АЛТ, АСТ, СРБ, отдельно были собраны образцы венозной крови для изучения концентрации моноглутамата МТ, МТПГ с 2, 3 и 4 глутаматными остатками (МТПГ2–4), 7-гидроксиметотрексата (7-ОН-МТ) методом tandemной хроматомасс-спектрометрии. Фракцию МО выделяли насыщением периферической венозной крови на верографин-филлол. Для оценки влияния возраста на концентрацию метаболитов больные были разделены на две группы. В 1-ю группу ($n=14$) вошли больные, относящиеся к старшей возрастной категории, согласно критериям ВОЗ (мужчины старше 65 лет и женщины старше 60 лет); во 2-ю группу ($n=18$) – пациенты более молодого возраста.

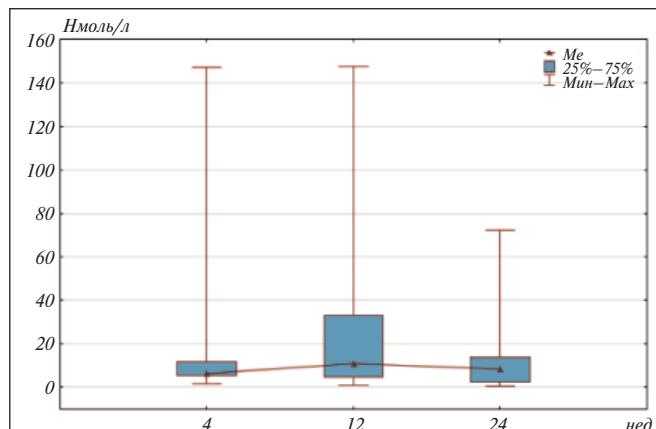
Статистический анализ с использованием методов параметрической и непараметрической статистики выполнен с помощью программы Statistica 10 for Windows (StatSoft Inc., USA).

Результаты. В табл. 2 представлена динамика концентрации основных активных метаболитов МТ в ЭР и МО. Попарное сравнение суммарных концентраций МТПГ2–4 с помощью критерия Уилкоксона не выявило статистически значимых различий на 4-й, 12-й и 24-й неделях (рис. 1, 2).

Установлена прямая корреляция между уровнем суммарного МТПГ, моноглутамата МТ, 7-ОН-МТ в ЭР и МО на всех этапах. Медиана (Ме) суммарного количества МТПГ как в ЭР, так и в МО на 4-й, 12-й и 24-й неделях терапии не различалась, однако, как видно из рис. 2, в период более ранних визитов отмечается больший разброс значений. Концентра-

ция исследуемых метаболитов МТ не коррелировала с величиной индекса массы тела, приемом глюкокортикоидов, разовой и кумулятивной дозой МТ, частотой развития НР, суммарным объемом ЭР, количеством лейкоцитов. На имеющемся материале не удалось обнаружить корреляций между $\Delta DAS28$ (0–4, 0–12 и 0–24) и концентрацией метаболитов МТ.

Курение. Для анализа на 12-й неделе терапии были доступны образцы 27 пациентов, 4 (15%) из которых яв-



ляются курильщиками. Концентрация моноглутамата МТ, МТПГ2, 7-ОН-МТ в ЭР у курильщиков оказалась статистически значимо ниже (табл. 3).

Возраст. На 4-й и 12-й неделях концентрации метаболитов МТ как в ЭР, так и в МО в группах больных разного возраста не различались. На 24-й неделе уровень моноглутамата МТ в ЭР в 1-й группе (5,6 [0,3; 26,5] нмоль/л) был значимо выше, чем во 2-й группе (1,8 [0,7; 13,5] нмоль/л; $p=0,03$). При этом в ЭР концентрация МТПГ4, высокий уровень которого указывает на хороший ответ на терапию МТ, в 1-й группе была значимо ниже, чем во 2-й (2,0 [1,3; 3,1] и 4,5 [2,1; 6,0] нмоль/л соответственно; $p=0,01$).

Сопутствующая терапия. На 12-й неделе концентрация МТПГ4 в МО в группе больных, получавших статины, была значимо выше, чем у остальных пациентов (соответственно 10,5 [7,1; 17,1] и 3,5 [1,1; 7,8] нмоль/л; $p=0,04$). Концентрация метаболитов МТ не зависела от использования глюкокортикоидов (внутрь, в виде пульс-терапии либо внутрисуставных инъекций).

Влияние пропуска 1–3 введений МТ. Проводилось сравнение концентраций МТПГ2, 3 и 4 в группах больных, пропускавших и не пропускавших введение МТ (независимо от причины и количества пропусков). К 4-й неделе только у 1 больного имелось отклонение от схемы терапии. К 12-й неделе оно выявлено у 11 (33%) больных, однако различий в концентрациях метаболитов МТ как в ЭР, так и в МО не обнаружено ($p>0,05$ во всех случаях). 29 больных наблюдались в течение 24 нед. У 19 (57,6%) из них отмечалось нарушение схемы терапии, однако различий в концентрациях метаболитов МТ как в ЭР, так и в МО не выявлено ($p>0,05$ во всех случаях).

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ / ORIGINAL INVESTIGATIONS

Обсуждение. Представленные результаты являются предварительными, поскольку группа больных немногочисленна. Однако данное исследование уже позволило ответить на некоторые вопросы, касающиеся тактики терапии МТ.

Согласно российским и зарубежным клиническим рекомендациям [13–16], лечение МТ следует начинать с дозы 10–15 мг/нед с быстрым ее увеличением (на 2,5–5 мг каждые 2–4 нед) до 25–30 мг/нед в зависимости от эффективности и переносимости. После 24 нед терапии у больных старшей возрастной группы концентрация МТПГ4 была ниже, а уровень исходной моноглутаматной формы МТ – выше, чем у остальных пациентов, что подтверждает данные о более медленном метаболизме МТ и опровергает более продолжительный интервал ожидания терапевтического эффекта МТ в пожилом возрасте.

Прием статинов, вероятно, оказывает положительное влияние на накопление МТПГ. Эти данные следует использовать с осторожностью, поскольку на 24-й неделе терапии связи между приемом статинов и уровнем метаболитов МТ уже не наблюдалось. При дальнейших исследованиях следует уделить особое внимание лекарственному взаимодействию. Так, известно, что омепразол замедляет выведение 7-ОН-МТ [17]. Учитывая, что при ревматических заболеваниях омепразол является одним из наиболее часто назначаемых «неантиревматических» препаратов, следует учитывать эти возможные взаимодействия.

У курильщиков выявлена значимо более низкая концентрация МТПГ в ЭР на 12-й неделе, следовательно, отказ от курения уже на ранних этапах лечения МТ может способствовать повышению его эффективности.

Таблица 3. Концентрация метаболитов МТ в группах курящих и некурящих больных, нмоль/л, Me [25-й; 75-й перцентили]

Table 3. MTX metabolite concentrations (nmol/l, Me [25th and 75th percentiles]) in the groups of smokers and non-smokers

Метаболит МТ	Некурящие пациенты (n=23)	Курильщики (n=4)	p
Моноглутамат МТ	46,5 [25,3; 97,5]	11,2 [2,6; 21,9]	0,021
7-ОН-МТ	28,2 [7,1; 64,7]	2,1 [0,5; 10,4]	0,008
МТПГ2	8,2 [4,1; 32,9]	0,5 [0,1; 1,3]	0,001
МТПГ3	32 [0,9; 10,4]	2,8 [0,9; 10,4]	0,069
МТПГ4	3,1 [1,5; 7,3]	3,9 [0,95; 11,9]	0,864
МТПГ2–4	54,8 [2,2; 23,4]	13,2 [2,2; 23,4]	0,038

Исходя из полученных данных, можно предположить, что короткие перерывы (1–3 нед) в лечении не оказывают существенного влияния на концентрацию метаболитов МТ, такое влияние не может быть подтверждено с помощью применяемого метода.

Заключение. Использованная в настоящем исследовании методика определения концентраций метаболитов МТ представляется весьма полезной для практической деятельности врача, поскольку обеспечивает возможность проведения терапевтического лекарственного мониторинга. Данный подход открывает широкие возможности для повседневной клинической практики, поскольку позволяет персонифицировать терапию больных РА посредством прогнозирования лечебного эффекта, определения приверженности терапии, коррекции дозы и переключения на другое лечение. При дальнейшем наблюдении за данной когортой больных будет оценена зависимость лечебного эффекта от концентрации метаболитов МТ в ЭР и МО. Непродолжительные перерывы в лечении (1–2 нед) не влияют на количество и распределение МТПГ2, 3 и 4.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Stamp LK, Barclay M. Therapeutic drug monitoring in rheumatic diseases: utile or futile? *Rheumatology (Oxford)*. 2014 Jun;53(6):988-97. doi: 10.1093/rheumatology/keu355.
- Burton ME, editor. Applied pharmacokinetics & pharmacodynamics: principles of therapeutic drug monitoring. Lippincott Williams & Wilkins; 2006.
- Баймеева НВ, Платова АИ, Каледа ВГ, Мирошниченко ИИ. Терапевтический лекарственный мониторинг рисперидона и его метаболита 9-оксирисперидона при терапии шизофрении. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2019;119(3):24-8. [Baimeeva NV, Platova AI, Kaleda VG, Miroshnichenko II. Therapeutic drug monitoring of risperidone and its metabolite 9-oxyrisperidone in the treatment of schizophrenia. *Zhurnal nevrologii i psichiatrii im. S.S. Korsakova*. 2019;119(3):24-8. (In Russ.)].
- 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. eCollection 2017.
- Muroasaki 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):411-6. doi: 10.1080/14397595.2016.1208137. Epub 2016 Jul 20.
- 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.
- Dervieux T, Kremer J, Brady K, et al. Enhanced Methotrexate Polyglutamation in Japanese as Compared to Caucasian Rheumatoid Arthritis Patients Starting Methotrexate [abstract]. <https://acrabstracts.org/abstract/enhanced-methotrexate-polyglutamation-in-japanese-as-compared-to-caucasian-rheumatoid-arthritis-patients-starting-methotrexate>
- Pan S, Stamp L, Duffull S, 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.
- Korell J, Duffull SB, Dalrymple JM, et al. Comparison of intracellular methotrexate kinetics in red blood cells with the kinetics in other cell types. *Br J Clin Pharmacol*. 2014 Mar;77(3):493-7. doi: 10.1111/bcp.12209.
- Pan S, Korell J, Stamp LK, Duffull SB. Simplification of a pharmacokinetic model for red blood cell methotrexate disposition. *Eur J Clin Pharmacol*. 2015 Dec;71(12):1509-16. doi: 10.1007/s00228-015-1951-7. Epub 2015 Sep 26.

11. 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.
12. Brady K, Qu Y, Stimson D, et al. Transition of Methotrexate Polyglutamate Drug Monitoring Assay from Venipuncture to Capillary Blood-Based Collection Method in Rheumatic Diseases. *J Appl Lab Med.* 2019 Jul;4(1):40-9. doi: 10.1373/jalm.2018.027730. Epub 2019 Jan 11.
13. Todoerti M, Maglione W, Bernero E, et al. Systematic review of 2008–2012 litera-
ture and update of recommendations for the use of methotrexate in rheumatic diseases, with a focus on rheumatoid arthritis. *Reumatismo.* 2013 Dec 18;65(5):207-18. doi: 10.4081/reumatismo.2013.207.
14. Molina JT, Garcia FJB, Alen JC, et al. Recommendations for the use of methotrexate in rheumatoid arthritis: up and down scaling of the dose and administration routes. *Reumatol Clin.* Jan-Feb 2015;11(1):3-8. doi: 10.1016/j.reuma.2014.02.012. Epub 2014 Apr 18.
15. Tornero Molina J, Calvo Alen J, Ballina J, et al. Recommendations for the use of parenteral methotrexate in rheumatic diseases. *Reumatol Clin.* May-Jun 2018;14(3):142-9. doi: 10.1016/j.reuma.2016.12.001. Epub 2017 Jan 9.
16. Katchamart W, Bourre-Tessier J, Donka T, et al. Canadian recommendations for use of methotrexate in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2010 Jul;37(7):1422-30. doi: 10.3899/jrheum.090978. Epub 2010 Jun 1.
17. McBride A, Antonia SJ, Haura EB, Goetz D. Suspected methotrexate toxicity from omeprazole: a case review of carboxypeptidase G2 use in a methotrexate-experienced patient with methotrexate toxicity and a review of the literature. *J Pharm Pract.* 2012 Aug;25(4):477-85. doi: 10.1177/0897190012442717. Epub 2012 May 1

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

28.05.2020/19.07.2020/23.07.2020

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.

Гриднева Г.И. <https://orcid.org/0000-0002-0928-3911>
 Муравьев Ю.В. <https://orcid.org/0000-0001-5394-883X>
 Баймееева Н.В. <https://orcid.org/0000-0002-4429-4114>
 Сыгырта В.С. <https://orcid.org/0000-0001-6345-0808>
 Глухова С.И. <https://orcid.org/0000-0002-4285-0869>
 Гусева И.А. <https://orcid.org/0000-0002-4906-7148>
 Самаркина Е.Ю. <https://orcid.org/0000-0001-7501-9185>
 Аронова Е.С. <https://orcid.org/0000-0002-1833-5357>
 Кудрявцева А.В. <https://orcid.org/0000-0001-8159-432X>

Отношение количества нейтрофилов к числу лимфоцитов в общем анализе крови может быть доступным маркером активной болезни Стилла взрослых

Муравьев Ю.В., Лебедева В.В., Глухова С.И.

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

В клинической практике для мониторинга активности и тяжести болезни Стилла взрослых (БСВ) обычно используют определение уровня белков острой фазы воспаления.

Цель исследования – изучение возможности применения в клинической практике отношения количества нейтрофилов к числу лимфоцитов в общем анализе крови (нейтрофильно-лимфоцитарное отношение, НЛО) в качестве маркера активности и тяжести БСВ.

Пациенты и методы. В исследование включено 48 пациентов с активной БСВ (29 женщин, 19 мужчин, средний возраст $32,8 \pm 12,5$ года), соответствовавших критериям M. Yamaguchi и соавт. Наряду со стандартными клинико-лабораторными показателями и системным счетом, определяли НЛО в общем анализе крови.

Результаты и обсуждение. Наблюдалась статистически значимая корреляция НЛО с уровнем СРБ ($r=0,532$), ферритина ($r=0,43$), СОЭ ($r=0,40$), а также с системным счетом, отражающим тяжесть болезни ($r=0,449$), что позволяет считать НЛО удобным для клинической практики инструментом оценки активности и тяжести БСВ.

Заключение. Полученные результаты показали хорошую чувствительность и специфичность НЛО, что указывает на возможность применения его в качестве доступного маркера для оценки активности и тяжести БСВ в клинической практике.

Ключевые слова: болезнь Стилла взрослых; нейтрофильно-лимфоцитарное отношение; ферритин; С-реактивный белок, скорость оседания эритроцитов..

Контакты: Юрий Владимирович Муравьев; murawyu@mail.ru

Для ссылки: Муравьев ЮВ, Лебедева ВВ, Глухова СИ. Отношение количества нейтрофилов к числу лимфоцитов в общем анализе крови может быть доступным маркером активной болезни Стилла взрослых. Современная ревматология. 2020;14(4):65–69.

DOI: 10.14412/1996-7012-2020-4-65-69

The neutrophil-to-lymphocyte ratio in complete blood cell count may be an available marker for active adult-onset Still's disease

Muravyev Yu.V., Lebedeva V.V., Glukhova S.I.

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

In clinical practice, acute-phase protein measurements during inflammation are usually used to monitor the activity and severity of adult-onset Still's disease (AOSD).

Objective: to study the possibility of using the neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) in complete blood cell count as a marker for the activity and severity of AOSD in clinical practice.

Patients and methods. The investigation enrolled 48 patients (29 females and 19 males; mean age, 32.8 ± 12.5 years) with active AOSD, who met the criteria devised by M. Yamaguchi et al. Along with standard clinical and laboratory parameters and systemic scores, NLR was calculated in complete blood cell count.

Results and discussion. There was a statistically significant correlation of NLR with the level of CRP ($r=0.532$), ferritin ($r=0.43$), ESR ($r=0.40$), and the systemic score reflecting the severity of the disease ($r=0.449$), which allows NLR to be regarded as a tool that is convenient to assess the activity and severity of AOSD in clinical practice.

Conclusion. The findings have shown the good sensitivity and specificity of NLR, which indicates the possibility of using the latter as an available marker for assessing the activity and severity of AOSD in clinical practice.

Keywords: adult-onset Still's disease; neutrophil-to-lymphocyte ratio; ferritin; C-reactive protein; erythrocyte sedimentation rate.

Contact: Yuri Vladimirovich Muravyev; murawyu@mail.ru

For reference: Muravyev YuV, Lebedeva VV, Glukhova SI. The neutrophil-to-lymphocyte ratio in complete blood cell count may be an available marker for active adult-onset Still's disease. Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal. 2020;14(4):65–69.

DOI: 10.14412/1996-7012-2020-4-65-69

Болезнь Стилла взрослых (БСВ) – редкое аутовоспалительное заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся ежедневными резкими подъемами температуры тела более 39 °C, артralгиями или артритом, гепатосplenомегалией и нарушением лабораторных показателей, включая нейтрофильный лейкоцитоз, изменения функциональных

тестов печени и гиперферритинемию. У трети больных БСВ приобретает хроническое течение с плохим прогнозом и сопровождается такими осложнениями, как перикардит, тампонада сердца, диссеминированное внутрисосудистое свертывание, печеночная и респираторная недостаточность, ведущими к смерти [1–4]. Для эффективного лечения БСВ

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов с БСВ
Table 1. Clinical characteristics of patients with AOSD

Признак	n (%)
Боль в горле	33 (68,8)
Миалгии	39 (83)
Артralгии	47 (97,9)
Артрит	41 (85,4)
Утренняя скованность	24 (50)
Сыпь	38 (79,2)
Абдоминальная боль	11 (22,9)
Гепатомегалия	39 (81,3)
Лимфоаденопатия	34 (70,8)
Сplenомегалия	22 (46,8)
Серозит	20 (41,7)
Лихорадка >38,5 °C	22 (45,8)

Таблица 2. Лабораторные показатели пациентов с БСВ
(Ме [25-й; 75-й перцентили])

Table 2. Laboratory indicators in patients with AOSD
(Me [25th; 75th percentile])

Показатель	Значение
СРБ, мг/л	92 [8,6; 139,5]
СОЭ, мм/ч	35 [19,5; 52,5]
Ферритин, мкг/мл	346 [150; 1891]
Лейкоциты, · 10 ⁹ /л	13,8 [9,95; 23,2]
АЛТ, ед/л	17,4 [11,4; 26,1]
АСТ, ед/л	16,8 [13; 21,9]

Примечание. АЛТ – аланинаминотрансфераза; АСТ – аспартатаминотрансфераза.

Note. ALT – alanine aminotransferase; AST – aspartate aminotransferase.

необходимы ее своевременная диагностика и определение активности. В настоящее время с этой целью применяются маркеры воспаления: СОЭ, СРБ и ферритин сыворотки крови. Однако в ряде случаев эти показатели недостаточно чувствительны и специфичны для успешного мониторирования воспалительной активности и тяжести заболевания. Известно, что системное воспаление связано с нейтрофилией, тромбоцитозом, лимфопенией и нормохромной анемией. Поэтому компоненты циркулирующей крови считаются биомаркерами для оценки воспалительной активности [5]. **Нейтрофильно-лимфоцитарное отношение (НЛО)** – это отношение абсолютного количества нейтрофилов к числу лимфоцитов в общем анализе крови. Некоторые авторы рассматривают НЛО в качестве простого маркера системного воспаления [5, 6]. Согласно данным литературы, повышение НЛО связано с коронарной болезнью сердца, плохим прогнозом при панкреатите, со злокачественными новообразованиями, такими хроническими воспалительными болезнями, как язвенный колит и ревматоидный артрит [6–12].

Цель исследования – оценка возможности применения НЛО в клинической практике в качестве маркера активности и тяжести БСВ.

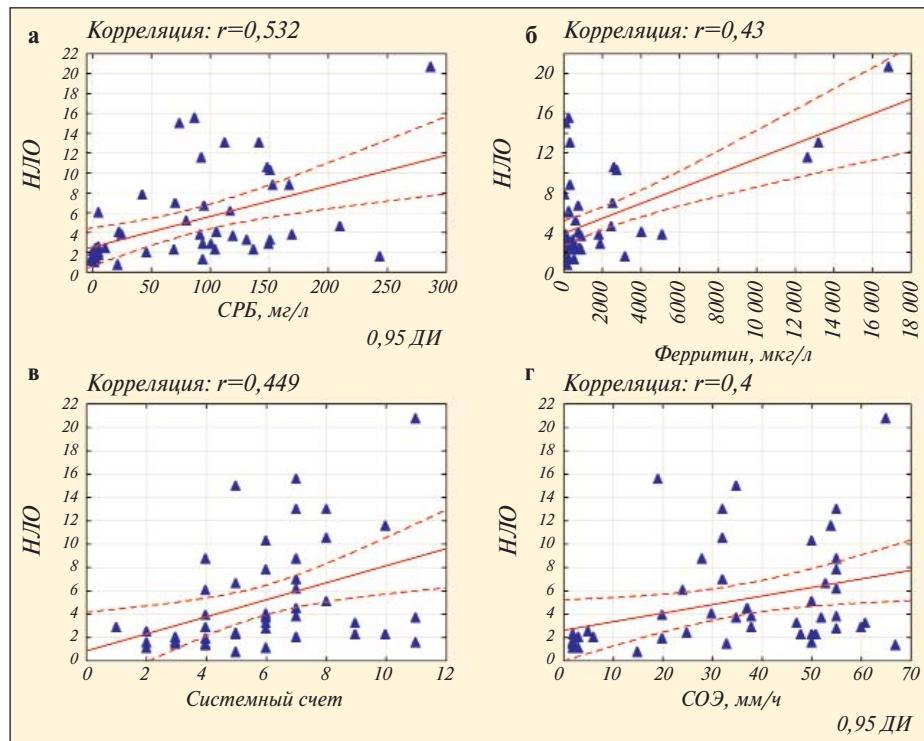


Рис. 1. Корреляционный анализ значения НЛО по отношению к уровню СРБ, ферритина, СОЭ, системному счету (а–г). ДИ – доверительный интервал
Fig. 1. Correlation analysis of the value of NLR in relation to the level of CRP, ferritin, ESR, and systemic scores (a–d). CI – confidence interval

Таблица 3. Значение НЛО в зависимости от уровня СРБ, ферритина, СОЭ
Table 3. The value of NLR according to the level of CRP, ferritin, ESR

Показатель	Ме [25-й; 75-й перцентиль]	10–90-й перцентиль	p
СРБ:			
N (n=8)	1,5 [1,3; 2,0]	1–2,3	
>N (n=38)	3,9 [2,5; 8,7]	1,7–13	0,0003
СОЭ:			
N (n=13)	1,9 [1,4; 2,3]	1–3,9	
>N (n=33)	4,1 [2,8; 8,7]	2,2–13	0,0007
Ферритин:			
N (n=11)	1,9 [1,4; 2,5]	1,1–7,8	
>N (n=34)	3,9 [2,7; 8,7]	1,7–13	0,009

Примечание. N – норма.

Note. N – normal value.

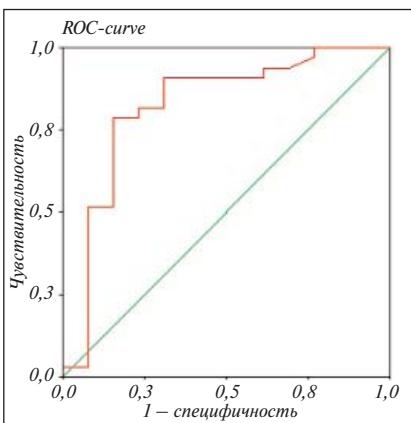


Рис. 2. РОК-анализ чувствительности и специфичности значения НЛО 2,5 по отношению к повышению СОЭ. Площадь под кривой – 0,822 (0,666–0,977), $p<0,001$. При НЛО, равном 2,5, чувствительность составила 79%, специфичность – 77%

Fig. 2. ROC analysis of the sensitivity and specificity of a NLR value of 2.5 in relation to elevated ESR. The area under the curve is 0.822 (0.666–0.977), $p<0.001$. With a NLR equal to 2.5, the sensitivity was 79%, the specificity was 77%

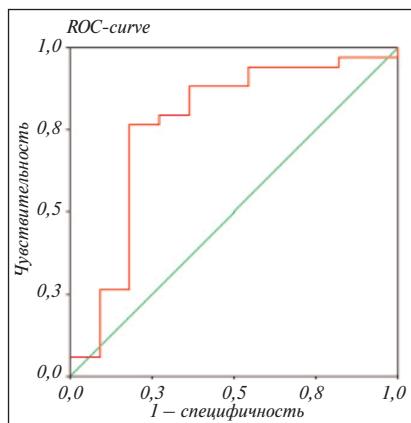


Рис. 3. РОК-анализ чувствительности и специфичности значения НЛО 2,5 по отношению к повышению уровня ферритина. Площадь под кривой – 0,765 (0,576–0,954), $p<0,001$. При НЛО, равном 2,5, чувствительность составила 77%, специфичность – 73%

Fig. 3. ROC analysis of the sensitivity and specificity of a NLR value of 2.5 in relation to an elevated ferritin level. The area under the curve is 0.765 (0.576–0.954), $p<0.001$. With a NLR equal to 2.5, the sensitivity was 77%; the specificity was 73%

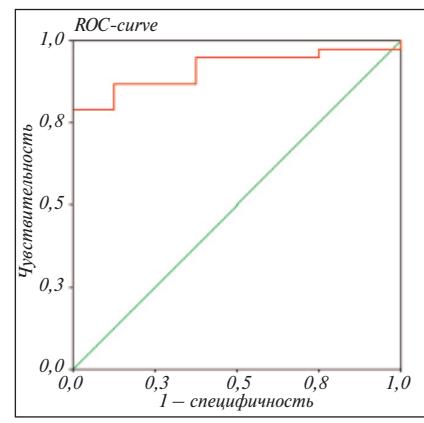


Рис. 4. РОК-анализ чувствительности и специфичности значения НЛО 2,5 по отношению к повышению уровня СРБ. Площадь под кривой – 0,914

(0,832–0,997), $p<0,001$. При НЛО, равном 2,5, чувствительность составила 73%, специфичность – 100%

Fig. 4. ROC analysis of the sensitivity and specificity of a NLR value of 2.5 in relation to an elevated CRP. The area under the curve is 0.914 (0.832–0.997), $p<0.001$. With a NLR equal to 2.5, the sensitivity was 73%; the specificity was 100%

Пациенты и методы. В исследование включено 48 больных с БСВ (29 женщин, 19 мужчин, средний возраст $32,8 \pm 12,5$ года, медиана – Ме – длительности болезни $2,0 [0,8; 6,0]$ года), соответствовавших критериям M. Yamaguchi и соавт. [13]. При поступлении в клинику наряду со стандартными клинико-лабораторными показателями определяли СОЭ (по Вестергрену), концентрацию СРБ в сыворотке крови высокочувствительным иммуноферометрическим методом с латексным усилением на анализаторе N-ProSpec (Siemens, ФРГ), уровень сывороточного ферритина иммунотурбометрическим методом на биохимическом анализаторе Integra 400 Plus. Верхней границей нормы для СОЭ считали 20 мм/ч, для СРБ – 5 мг/л, для ферритина – 150 мкг/л.

Тяжесть заболевания оценивали с помощью системного счета, который представляет собой сумму оценок в бал-

лах (0 – признак отсутствует, 1 – присутствует) следующих клинических признаков заболевания: лихорадка, сыпь, плеврит, пневмонит, перирикардит, гепатомегалия или нарушение функции печени, спленомегалия, боль в горле, миалгии, абдоминальная боль, лейкоцитоз $>15 \cdot 10^9/\text{л}$, лимфоаденопатия [14].

Статистическая обработка результатов. Количественные переменные описывали в виде числа пациентов, среднего арифметического (М), стандартного отклонения (δ), Ме, 25-го и 75-го перцентиляй. Качественные переменные представлены абсолютными и относительными частотами (процентами). Различия считали статистически значимыми при $p<0,05$. Для количественных переменных проводили тест на соответствие нормальному распределению. При оценке полученных результатов были использованы критерий Пирсона χ^2 , U-критерий Манна–Уитни, критерий Краскела–Уоллиса.

Для определения взаимного влияния показателей применяли корреляционный анализ Спирмена и Пирсона. Анализ данных выполнен на персональном компьютере с использованием приложения Microsoft Excel и пакета статистического анализа данных Statistica 10 for Windows (StatSoft Inc., USA).

Результаты. Клинические и лабораторные данные больных, включенных в исследование, представлены в табл. 1 и 2.

При БСВ НЛО статистически значимо коррелировало с уровнем СРБ ($r=0,532$), ферритина ($r=0,43$), СОЭ ($r=0,40$), а также с системным счетом, отражающим тяжесть болезни ($r=0,449$; рис. 1). Для оценки выраженности корреляционной зависимости были построены диаграммы рассеяния (см. рис. 1). Наиболее информативными оказались диаграммы корреляций НЛО с уровнем СРБ, СОЭ, системным счетом. В табл. 3 приведены значения НЛО в зависимости от концентрации СРБ, ферритина и СОЭ. Ме НЛО при нормальных значениях указанных параметров варьировалась от 1,5 до 1,9, при повышенных – от 3,9 до 4,1.

Хорошая чувствительность и специфичность порогового значения НЛО 2,5 по отношению к повышению уровня СРБ, ферритина и СОЭ была продемонстрирована с помощью ROC-анализа (рис. 2–4).

Обсуждение. БСВ не имеет специфических клинических и лабораторных признаков, поэтому диагноз устанавливается после исключения инфекций и онкологических заболеваний [15]. Традиционно применяемые простые маркеры воспаления, включая СОЭ и СРБ, неспецифичны

и недешевы. НЛО определяется просто и может служить недорогим биомаркером [16, 17]. Нейтрофилия в сочетании с лимфопенией является реакцией врожденной иммунной системы на системное воспаление [18]. Повышение НЛО связано с прогнозом системных воспалительных заболеваний, в частности инфекционных [19–21]. До настоящего времени опубликовано одно исследование, посвященное ретроспективному анализу изменений НЛО при БСВ [22]. Его авторы показали, что НЛО у пациентов с БСВ выше, чем у лиц, не страдающих БСВ, что позволило сделать заключение о полезности такого теста в качестве дополнительного инструмента диагностики. В то же время они обнаружили, что НЛО слабо коррелировало с такими маркерами воспаления, как системный счет, СОЭ и уровень ферритина, и поэтому является плохим маркером для оценки активности БСВ. Полученные нами результаты оказались диаметрально противоположными. У наших пациентов НЛО статистически значимо коррелировало с уровнем СРБ ($r=0,532$), ферритина ($r=0,43$), СОЭ ($r=0,40$), а также с системным счетом, отражающим тяжесть болезни ($r=0,449$), что подтверждено диаграммами рассеяния (см. рис. 1). Наиболее информативными оказались диаграммы корреляций НЛО с уровнем СРБ, СОЭ, системным счетом.

Заключение. Полученные нами данные показали хорошую чувствительность и специфичность НЛО, что позволяет применять его в качестве доступного маркера для оценки активности и тяжести БСВ в клинической практике.

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

- Fautrel B. Adult-onset Still disease. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2008 Oct;22(5):773–92. doi: 10.1016/j.bepr.2008.08.006.
- Chen DY, Lan JL, Lin FJ, Hsieh TY. Association of intercellular adhesion molecule-1 with clinical manifestations and interleukin-18 in patients with active, untreated adult-onset Still's disease. *Arthritis Rheum*. 2005 Jun 15;53(3):320–7. doi: 10.1002/art.21164.
- Najam F, Fuchs HA. Cardiac tamponade: a life-threatening complication of Still's disease. *J Clin Rheumatol*. 2001 Apr;7(2):97–101. doi: 10.1097/00124743-200104000-00009.
- Biron C, Chambellan A, Agard C, et al. Acute respiratory failure revealing adult-onset Still's disease: diagnostic value of low glycosylated ferritin level. *Clin Clin Rheumatol*. 2006 Sep;25(5):766–8. doi: 10.1007/s10067-005-0078-0. Epub 2005 Nov 10.
- Kisacik B, Tufan A, Kalyoncu U, et al. Mean platelet volume (MPV) as an inflammatory marker in ankylosing spondylitis and rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine*. 2008 May;75(3):291–4. doi: 10.1016/j.jbspin.2007.06.016. Epub 2008 Apr 9.
- Mercan R, Bitik B, Tufan A, et al. The association between neutrophil/lymphocyte ratio and disease activity in rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. *J Clin Lab Anal*. 2016 Sep;30(5):597–601.
- doi: 10.1002/jcla.21908. Epub 2015 Dec 14.
- Uslu AU, Kücük A, Sahin A, et al. Two new inflammatory markers associated with Disease Activity Score-28 in patients with rheumatoid arthritis: neutrophil-lymphocyte ratio and platelet-lymphocyte ratio. *Int J Rheum Dis*. 2015 Sep;18(7):731–5. doi: 10.1111/1756-185X.12582. Epub 2015 Apr 21.
- Arbel Y, Finkelstein A, Halkin A, et al. Neutrophil/lymphocyte ratio is related to the severity of coronary artery disease and clinical outcome in patients undergoing angiography. *Atherosclerosis*. 2012 Dec;225(2):456–60. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2012.09.009. Epub 2012 Sep 21.
- Suppiah A, Malde D, Arab T, et al. The prognostic value of the neutrophil-lymphocyte ratio (NLR) in acute pancreatitis: identification of an optimal NLR. *J Gastrointest Surg*. 2013 Apr;17(4):675–81. doi: 10.1007/s11605-012-2121-1. Epub 2013 Feb 1.
- Yin Y, Wang J, Wang X, et al. Prognostic value of the neutrophil to lymphocyte ratio in lung cancer: a meta-analysis. *Clinics (Sao Paulo)*. 2015 Jul;70(7):524–30. doi: 10.6061/clinics/2015(07)10. Epub 2015 Jul 1.
- Templeton AJ, McNamara MG, Seruga B, et al. Prognostic role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in solid tumors: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst*. 2014 May 29;106(6):dju124. doi: 10.1093/jnci/dju124. Print 2014 Jun.
- Torun S, Tunc BD, Suvak B, et al. Assessment of neutrophil-lymphocyte ratio in ulcerative colitis: a promising marker in predicting disease severity. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2012 Oct;36(5):491–7. doi: 10.1016/j.clinre.2012.06.004. Epub 2012 Jul 27.
- Yamaguchi M, Ohta A, Tsunematsu T, et al. Preliminary criteria for classification of adult Still's disease. *J Rheumatol*. 1992 Mar;19(3):424–30.
- Pouchot J, Sampalis JS, Beaudet F, et al. Adult Still's disease: manifestations, disease course, and outcome in 62 patients. *Medicine (Baltimore)*. 1991 Mar;70(2):118–36.
- Ruscitti P, Cipriani P, Masedu F, et al. Adult-onset Still's disease: evaluation of prognostic tools and validation of the systemic score by analysis of 100 cases from three centers. *BMC Med*. 2016 Dec 1;14(1):194. doi: 10.1186/s12916-016-0738-8.
- Gu L, Ma X, Li H, et al. Prognostic value of preoperative inflammatory response biomarkers in patients with sarcomatoid renal cell carcinoma and the establishment of a nomogram. *Sci Rep*. 2016 Mar 31;6:23846. doi: 10.1038/srep23846.
- McArdle A, Flatley B, Pennington SR,

- et al. Early biomarkers of joint damage in rheumatoid and psoriatic arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2015 Jun 1;17(1):141. doi: 10.1186/s13075-015-0652-z.
18. Imtiaz F, Shafique K, Mirza SS, et al. Neutrophil lymphocyte ratio as a measure of systemic inflammation in prevalent chronic diseases in Asian population. *Int Arch Med.* 2012 Jan 26;5(1):2. doi: 10.1186/1755-7682-5-2.
19. Liu X, Shen Y, Wang H, et al. Prognostic significance of neutrophil-to-lymphocyte ratio in patients with sepsis: a prospective observational study. *Mediators Inflamm.* 2016;2016:8191254. doi: 10.1155/2016/8191254. Epub 2016 Mar 24.
20. Bozbay M, Uyarel H. Neutrophil-to-lymphocyte ratio: a novel and simple prognostic marker for infective endocarditis. *J Crit Care.* 2015 Aug;30(4):822. doi: 10.1016/j.jcrc.2015.04.115. Epub 2015 May 1.
21. Yilmaz H, Cakmak M, Inan O, et al. Can neutrophil-lymphocyte ratio be independent risk factor for predicting acute kidney injury in patients with severe sepsis? *Ren Fail.* 2015 Mar;37(2):225-9. doi: 10.3109/0886022X.2014.982477. Epub 2014 Nov 14.
22. Seo JY, Suh CH, Jung JY et al. The neutrophil-to-lymphocyte ratio could be a good diagnostic marker and predictor of relapse in patients with adult-onset Still's disease: A STROBE-compliant retrospective observational analysis. *Medicine (Baltimore).* 2017 Jul;96(29):e7546. doi: 10.1097/MD.0000000000007546.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

23.10.2019/14.01.2019/23.01.2020

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.

Муравьев Ю.В. <https://orcid.org/0000-0001-5394-883X>

Лебедева В.В. <https://orcid.org/0000-0001-8338-5441>

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

Приверженность уратснижающей терапии при соблюдении национальных рекомендаций по ведению пациентов с подагрой (предварительные данные)

Чикина М.Н., Ильиных Е.В., Елисеев М.С.

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

Низкая комплаентность пациентов с подагрой является одной из причин недостаточного контроля над болезнью.

Цель исследования – изучение приверженности лечению при соблюдении национальных рекомендаций по ведению пациентов с подагрой, предусматривающих постоянный прием уратснижающих препаратов, постепенное увеличение их дозы до достижения целевого уровня мочевой кислоты (МК) в сыворотке крови, профилактическую противовоспалительную терапию и регулярный мониторинг состояния пациента.

Пациенты и методы. Исследование является проспективным, одноцентровым. К настоящему времени 60 из 80 включенных в исследование пациентов с подагрой его завершили. Период наблюдения составлял не менее 24 нед, в течение которых применялись аллопуринол или фебуксостат в окончательной дозе.

При инициации уратснижающей терапии назначали аллопуринол по 100 мг/сут с последующим титрованием дозы до достижения целевого уровня МК – <360 мкмоль/л для всех пациентов либо <300 мкмоль/л для больных с тяжелой тофусной подагрой. У пациентов с неэффективностью аллопуринола и/или при наличии связанных с ним неблагоприятных реакций использовали фебуксостат (Азурекс®) 80 мг/сут, при необходимости дозу увеличивали до 120 мг/сут.

Все пациенты для профилактики приступов острого артрита получали нестериоидный противовоспалительный препарат (НПВП) в минимальных терапевтических дозах или колхицин 0,5 мг/сут, а при наличии противопоказаний к их применению – глюкокортикоид (ГК) по 7,5 мг/сут в пересчете на преднизолон.

Для оценки приверженности пациентов терапии был использован опросник Мориски–Грина, включающий 4 вопроса.

Результаты и обсуждение. Через 24 нед после начала наблюдения уратснижающую терапию получали 53 (88%) из 60 пациентов; 38 (72%) из них достигли целевого уровня МК.

Титрование дозы аллопуринола осуществляли у 19 пациентов, у 10 (53%) из которых были достигнуты целевые значения МК в сыворотке крови.

У 24 пациентов аллопуринол в связи с неэффективностью был заменен на фебуксостат. Целевой уровень МК в данной группе был зафиксирован у 16 (67%) больных. 17 пациентам сразу назначали фебуксостат, который обеспечил достижение целевого уровня МК в 12 (71%) случаях.

Всем пациентам, включенным в исследование, проводилась профилактическая противовоспалительная терапия: НПВП принимали 9 (15%) пациентов, колхицин – 46 (77%), ГК – 5 (8%).

У 26 (49%) пациентов, завершивших исследование, выявлена высокая приверженность терапии, у 9 (17%) – умеренная, у 18 (34%) – низкая. В группе фебуксостата высокая приверженность терапии отмечена более чем в половине случаев, в группе аллопуринола – в 40%.

Заключение. Добиться высокой комплаентности больных подагрой позволяет соблюдение национальных рекомендаций по лечению этого заболевания.

Ключевые слова: подагра; приверженность терапии; тест Мориски–Грина; нестериоидные противовоспалительные препараты; колхицин; глюкокортикоиды.

Контакты: Мария Николаевна Чикина; Maria.sorokvasha@yandex.ru

Для ссылки: Чикина МН, Ильиных ЕВ, Елисеев МС. Приверженность уратснижающей терапии при соблюдении национальных рекомендаций по ведению пациентов с подагрой (предварительные данные). Современная ревматология. 2020;14(4):70–75.

DOI: 10.14412/1996-7012-2020-4-70-75

Adherence to urate-lowering therapy while following the national guidelines for the management of patients with gout (preliminary evidence)

Chikina M.N., Ilyinikh E.V., Eliseev M.S.

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

Low compliance in patients with gout is one of the reasons for inadequate disease control.

Objective: to study treatment adherence in compliance with the national guidelines for the management of gout patients, which provide for the continuous use of urate-lowering drugs, a gradual increase in their dose until the target serum uric acid (UA) level is reached, prophylactic anti-inflammatory therapy, and regular patient monitoring.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ / ORIGINAL INVESTIGATIONS

Patients and methods. This was a prospective single-center study. By now, 60 of the 80 enrolled gout patients had completed the study. The follow-up period was at least 24 weeks, during which allopurinol or febuxostat was used at the final dose.

During initiation of urate-lowering therapy, allopurinol 100 mg/day was prescribed, followed by dose titration to reach the target UA level (<360 $\mu\text{mol/L}$) for all patients or <300 $\mu\text{mol/L}$ for those with severe tophaceous gout.

Patients with ineffective allopurinol and/or in the presence of its associated adverse reactions were prescribed febuxostat (Azurix[®]) 80 mg/day; the dose was increased up to 120 mg/day as needed.

To prevent acute arthritis attacks, all the patients received a nonsteroidal anti-inflammatory drug (NSAID) at minimal therapeutic doses or colchicine 0.5 mg/day, and in the presence of contraindications to their use, they took glucocorticoid (GC) 7.5 mg/day calculated with reference to prednisolone.

The four-item Morisky—Green questionnaire was used to assess patient adherence to therapy.

Results and discussion. At 24 weeks after the start of their follow-up, 53 (88%) of the 60 patients received urate-lowering therapy; 38 (72%) of these 53 patients achieved the target UA level.

The dose of allopurinol was titrated in 19 patients; and 10 (53%) of them achieved the target serum UA levels.

Due to its inefficacy, allopurinol was replaced by febuxostat in 24 patients. In this group, the target UA level was recorded in 16 (67%) patients.

Seventeen patients were immediately prescribed febuxostat that could achieve the target UA level in 12 (71%) of them.

All the patients enrolled in the study received prophylactic anti-inflammatory therapy: NSAIDs were used in 9 (15%) patients, colchicine and GC were given to 46 (77%) and 5 (8%), respectively.

Twenty-six (49%) patients who had completed the investigation were ascertained to have a high adherence therapy. Moderate and low adherence was observed in 9 (17%) and 18 (34%) patients, respectively. High therapy adherence was noted in more than half of cases in the febuxostat group and in 40% in the allopurinol one.

Conclusion. High compliance in gout patients can be achieved through the observance of the national guidelines for the treatment of this disease.

Keywords: gout; therapy adherence; Morisky—Green test; nonsteroidal anti-inflammatory drugs; colchicine; glucocorticoids.

Contact: Maria Nikolaevna Chikina; Maria.sorokvasha@yandex.ru

For reference: Chikina MN, Ilyinykh EV, Eliseev MS. Adherence to urate-lowering therapy while following the national guidelines for the management of patients with gout (preliminary evidence). Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal. 2020;14(4):70–75.

DOI: 10.14412/1996-7012-2020-4-70-75

В последние десятилетия ряд эпидемиологических и других исследований свидетельствуют об увеличении распространенности и тяжести подагры, что отчасти может быть обусловлено увеличением продолжительности жизни населения и связанной с этим сопутствующей патологией (артериальная гипертензия — АГ, сердечная недостаточность, хроническая болезнь почек — ХБП), нарастающей частотой обменных нарушений, ассоциирующихся с подагрой и гиперурикемией (ожирение, метаболический синдром), изменением пищевых пристрастий [1, 2]. Несмотря на большие успехи в диагностике подагры, наличие различных руководств по ведению таких пациентов, ее лечение остается неоптимальным, доля больных, получающих адекватную постоянную терапию невысока, что также способствует увеличению числа пациентов, страдающих приступами подагрического артрита и подвергающихся риску дальнейшего повреждения суставов и других жизнеугрожающих осложнений [3–5].

Проведенное в США исследование показало, что только 29% пациентов с подагрой принимали уратснижающую терапию и только половина из них достигла целевого уровня мочевой кислоты (МК) в сыворотке крови [6]. По данным авторов из Великобритании, частота назначения уратснижающих препаратов пациентам с подагрой составляет от 32 до 38%, и лишь 39% больных продолжают эту терапию после первого года наблюдения [7–9].

Низкая приверженность терапии у пациентов с подагрой почти не зависит от национальных и этнических особенностей. Так, в Новой Зеландии племена маори и племена, населяющие острова Тихого океана, имеют более высокую распространенность подагры (22% у мужчин в возрасте

старше 20 лет), чем другие этнические группы, но только 35% представителей тихоокеанских племен и 40% маори, страдающих подагрой, непрерывно используют уратснижающую терапию, и эти показатели немногим хуже, чем у пациентов, не относящихся к этим народам (44%) [10].

Почему, несмотря на длительную историю подагры, возможность ее ранней и точной диагностики, доступность эффективного лечения, заболевание столь плохо контролируется? Одной из основных причин этого является низкая комплаентность пациентов с подагрой. Определенное негативное влияние может оказывать также неверие как пациентов, так и многих врачей в то, что в большинстве случаев цели лечения подагры могут быть полностью достигнуты. К объективным причинам следует отнести, к сожалению, нередкие врачебные ошибки при проведении уратснижающей терапии, которая либо не назначается, либо проводится с использованием некорректной дозы препаратов [11]. Увеличение частоты обострений (независимо от выбора ингибитора ксантиноксидазы) при инициации терапии [12, 13], а также необходимость одновременного назначения большого числа препаратов (так как 3/4 пациентов с подагрой имеют хотя бы одну сопутствующую патологию [14]), не способствуют повышению приверженности лечению.

Постулируемое международными и национальными рекомендациями по лечению подагры изменение вектора ведения пациента с «есть боль — лечи» на «лечение до достижения цели» с титрованием доз препаратов и обязательным назначением профилактической противовоспалительной терапии, вероятно, может привести к лучшему контролю заболевания. Вовлечение пациента в процесс принятия решений при назначении лекарственной терапии с после-

дующим строгим контролем и самоконтролем за соблюдением рекомендаций может повышать комплаентность [15–18].

Цель исследования – изучение приверженности лечению при соблюдении национальных рекомендаций по ведению пациентов с подагрой, предусматривающих постоянный прием уратснижающих препаратов, постепенное увеличение их дозы до достижения целевого уровня МК в сыворотке крови, проведение профилактической противовоспалительной терапии и регулярный мониторинг состояния пациента.

Пациенты и методы. Данная работа проведена в рамках «Одноцентрового открытого проспективного исследования влияния комбинированной уратснижающей (фебуксостат – Азурикс® – в сравнении с аллопуринолом) и противовоспалительной терапии на качество жизни, риск развития приступов артрита и уровень урикемии у пациентов с подагрой в клинической практике» [19]. В исследование включали пациентов с подагрой, обследованных на базе ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» и соответствующих перечисленным ниже критериям.

Критерии включения: пациенты обоего пола в возрасте старше 18 лет с диагнозом подагры по классификационным критериям ACR/EULAR (American College of Rheumatology / European League Against Rheumatism) 2015 г., как не получающие лечения, так и применяющие аллопуринол, не достигшие целевого уровня МК (<360 мкмоль/л; для больных с тяжелой тофусной подагрой <300 мкмоль/л), подписавшие информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии невключения: наличие противопоказаний, перечисленных в инструкциях по медицинскому применению фебуксостата [20] и аллопуринола [21]; некорrigированная АГ, хроническая сердечная недостаточность ≥III стадии по NYHA, ишемическая болезнь сердца (стенокардия, постинфарктный кардиосклероз, безболевая ишемия миокарда, ишемическая кардиомиопатия), операции на сердце (аортокоронарное шунтирование, эндоваскулярное стентирование и др.), ишемический инсульт; транзиторная ишемическая атака; скорость клубочковой фильтрации (СКФ) <30 мл/мин (формула CKD-EPI); повышение уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ) и/или аспартатаминотрансферазы (АСТ) >2 норм; некомпенсированный сахарный диабет (СД, сывороточный уровень гликированного гемоглобина >7%); наличие соматических или психических заболеваний, препятствующих выполнению процедур исследования; одновременное участие пациента в любом другом клиническом исследовании.

Согласно национальным рекомендациям по лечению пациентов с подагрой (Ассоциация ревматологов России, 2018), при инициации уратснижающей терапии использовался аллопуринол в стартовой дозе 100 мг/сут с последующим ее повышением на 100 мг/сут каждые 2–3 нед до достижения целевого уровня МК (<360 мкмоль/л и <300 мкмоль/л у больных с тяжелой тофусной подагрой). Максимально возможная доза аллопуринола – 900 мг/сут, у пациентов с СКФ <60 мл/мин/1,73 м² – 300 мг/сут.

В случаях неэффективности (не достигнут целевой уровень МК) максимально возможных доз аллопуринола и/или наличия связанных с этим препаратом неблагоприятных ре-

акций (НР, в том числе по данным анамнеза) назначали фебуксостат в начальной дозе 80 мг/сут, которую при необходимости увеличивали до 120 мг/сут.

Период наблюдения за каждым пациентом охватывал не менее 24 нед непрерывного применения аллопуринола или фебуксостата. После скрининга и включения в исследование визиты пациентов осуществлялись на 14-й день, затем через 3 и 6 мес после начала уратснижающей терапии. У пациентов, получавших аллопуринол, дозу препарата титровали каждые 2 нед.

Для профилактики приступов острого артрита проводили стандартную противовоспалительную терапию одним из НПВП в минимальных терапевтических дозах или колхицином 0,5 мг/сут, а при их непереносимости или наличии противопоказаний назначали ГК по 7,5 мг/сут в пересчете на преднизолон. Выбор конкретного препарата осуществлялся врачом индивидуально.

Через 24 нед определяли приверженность пациентов уратснижающей терапии с помощью опросника Мориски–Грина [22], включающего четыре вопроса. Пациент должен был самостоятельно ответить на вопросы, выбрав один из двух вариантов ответа – «да» или «нет», который оценивался в 0 или 1 балл соответственно. Затем подсчитывали суммарный балл: 4 балла – высокая приверженность терапии, 3 балла – умеренная, <2 балла – низкая.

У пациентов, получающих фебуксостат, контролировали сердечно-сосудистую безопасность путем мониторирования возникновения и/или эволюции соответствующих жалоб с учетом рекомендаций Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration, FDA).

Во время визитов пациентов для оценки эффективности и переносимости терапии выполняли обязательные лабораторные исследования, включая общий анализ крови, общий анализ мочи, определение уровня МК, глюкозы, АЛТ, АСТ, креатинина, креатинфосфокиназы (КФК). Исследование уровня гликолизированного гемоглобина (HbA1c) и СРБ проводили во время первого и последнего визитов.

Статистический анализ осуществляли с помощью пакета прикладных программ Statistica 12.0 (StatSoft Inc., США). Результаты представлены в виде средних значений и средних квадратических отклонений ($M \pm SD$) для количественных признаков, имеющих нормальное распределение, в остальных случаях – в виде медианы и интерквартильного интервала ($Me [25-й; 75-й перцентили]$). В процессе статистической обработки данных применены методы описательной статистики, для сравнения двух независимых групп по количественному признаку – критерий Манна–Уитни. Различия считали значимыми при $p < 0,05$.

Результаты. К настоящему времени 60 из 80 пациентов с подагрой, включенных в исследование, его завершили, среди них 55 (92%) мужчин и 5 (8%) женщин. Основные исходные характеристики пациентов представлены в табл. 1.

Через 6 мес после начала наблюдения уратснижающую терапию получали 53 (88%) из 60 пациентов, 38 (72%) из них достигли целевого уровня МК.

Титрование дозы аллопуринола было выполнено у 19 пациентов, у 10 (53%) из которых зарегистрированы целевые значения МК в сыворотке крови. Стоит отметить, что у 13 (68%) из 19 пациентов целевой уровень МК был достигнут через 3 мес после начала терапии, однако на момент по-

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ / ORIGINAL INVESTIGATIONS

Таблица 1. Характеристика пациентов с подагрой, включенных в исследование (n=60)
Table 1. Characteristics of enrolled gout patients (n=60)

Параметр	Значение
Общая характеристика:	
возраст, годы, M±SD	51,5±11,6
пол (мужчины/женщины), n (%)	55 (92)/5 (8)
рост, см, M±SD	179,1±8,5
масса тела, кг, M±SD	98,9±20,6
ИМТ, кг/м ² , M±SD	30,9±6,2
Лабораторные данные (сывороточные уровни):	
МК, мкмоль/л, M±SD	527,1±100,1
креатинин, мкмоль/л, M±SD	100,6±21,7
АСТ, ед/л, M±SD	22,1±7,2
АЛТ, ед/л, M±SD	30,3±14,5
КФК, ед/л, Me [25-й; 75-й перцентили]	104 [82; 161,4]
глюкоза, ммоль/л, M±SD	6,0±1,4
СРБ, мг/л, Me [25-й; 75-й перцентили]	1,9 [0,85; 5,3]
HbA1c у пациентов без СД 2-го типа, %, M±SD	5,5±0,5
HbA1c, у пациентов с СД 2-го типа, %, M±SD	5,9±0,7
СКФ, мл/мин/1,73м ² , M±SD	77,8±20,3
Клинические данные:	
длительность заболевания, годы, Me [25-й; 75-й перцентили]	8,2 [4,8; 15,5]
число пораженных суставов (в анамнезе), Me [25-й; 75-й перцентили]	6 [3; 9]
частота приступов артрита в год, n (%), Me [25-й; 75-й перцентили]	12 [6; 20]
пациенты с хроническим течением, n (%)	33 (55)
пациенты с интермиттирующим течением, n (%)	27 (45)
наличие тофусов, n (%)	31 (52)
Сопутствующие заболевания, n (%):	
СД	8 (13)
АГ	34 (57)
ожирение (ИМТ >30 кг/м ²)	29 (48)
ХБП ≥III стадии (СКФ <60 мл/мин/1,73м ²)	14 (23)
Уратснижающая терапия, n (%):	
аллопуринол	19 (32)
переключение с аллопуринола на фебуксостат	24 (40)
фебуксостат*	17 (28)
Профилактическая противовоспалительная терапия, n (%):	
НПВП	9 (15)
колхицин	46 (77)
ГК	5 (8)

Примечание. ИМТ – индекс массы тела; ХБП – хроническая болезнь почек; * – Азурекс®.

Note. BMI – body mass index; CKD – chronic kidney disease; * Azurix®.

следнего визита у 3 из них сывороточный уровень МК был выше целевого. Кроме того, спустя 6 мес еще у 2 пациентов сывороточный уровень МК слегка превышал целевой и составлял 369,1 и 361,8 мкмоль/л, что не позволяло считать цель терапии достигнутой. За время наблюдения у 2 пациентов, получавших аллопуринол, возникли НР: у одного отмечалось увеличение сывороточного уровня креатинина до 160 мкмоль/л и снижение СКФ до 36,7 мл/мин/1,73м² с последующим уменьшением <30 мл/мин/1,73м², у другого – 3-кратное нарастание сывороточных уровней АЛТ и АСТ. Еще 2 пациента не явились на итоговые визиты, обратной связи с ними установить не удалось.

На момент включения в исследование у 24 из 60 пациентов установлена неэффективность аллопуринола в максимально допустимых дозах и им был назначен фебуксостат. Целевой уровень МК в данной группе был достигнут у 16 (67%) из 24 пациентов. У 1 больного наблюдалась НР в виде развития крапивницы.

У 17 из 60 пациентов имелось указание в анамнезе на плохую переносимость аллопуринола: у 7 – зуд кожных покровов, у 6 – крапивница, у 4 – более чем двукратное увеличение уровня АЛТ и АСТ. Им также была инициирована терапия фебуксостатом, что позволило достичь целевого уровня МК у 12 (71%) пациентов. НР в данной группе отмечались в 2 случаях: в первом – 5-кратное повышение уровня АЛТ и АСТ, во втором – нарастание сывороточного уровня КФК до 547,8 мкмоль/л и АСТ до 40,7 ед/л (этот пациент для профилактики приступов артрита получал НПВП, терапия колхицином не назначалась). Самостоятельный отказ от приема фебуксостата не зарегистрировано.

Всем больным, включенным в исследование, назначали профилактическую противовоспалительную терапию: НПВП – 9 пациентам (15%), колхицин – 46 (77%), ГК – 5 (8%).

Во время последнего визита 53 пациентам было предложено пройти тест Мориски–Грина для оценки приверженности назначенному терапии. Высокая приверженность терапии отмечена у 26 (49%) пациентов, умеренная – у 9 (17%), низкая – у 18 (34%; табл. 2). У пациентов, получающих фебуксостат (52%) и переведенных с аллопуринола на фебуксостат (54%), высокая приверженность лечению выявлена более чем в половине случаев, различия между этими двумя группами статистически незначимы (p=0,5). В группе аллопуринола таких пациентов было 40%.

Обсуждение. Как показал анализ предварительных результатов, при соблюдении национальных рекомендаций по ведению пациентов с подагрой через 6 мес после начала наблюдения уратснижающую терапию получали 88% пациентов, 72% из них достигли целевого уровня МК, что является высоким показателем по сравнению с данными исследований, проведенных в других странах [7, 23, 24]. Такой результат во многом может быть обусловлен терапией НПВП, колхицином или ГК, которая проводилась всем пациентам и была направлена на уменьшение числа рецидивов артрита в первые 6 мес уратснижающей терапии. Положительное влияние противовоспалительной терапии на приверженность лечению подтверждает сравнительное исследование эффективности аллопуринола и фебуксостата, в котором в качестве профилактической противовоспалительной терапии в первые 8 нед использовался колхицин 0,5 мг/сут или мелоксикам по 7,5 мг/сут. Кроме значительного уменьшения числа обострений во всех группах, была выявлена высокая комплайнтность пациентов, которые редко отказывались от уратснижающей терапии (в 5% случаев, в основном из-за развития НР) [25]. В нашем исследовании не было случаев самостоятельного прерывания лечения фебуксостатом. В группе аллопуринола 2 пациента не завершили наблюдения.

Применение фебуксостата (как у пациентов, сразу получавших этот препарат, так и у больных, у которых аллопуринол был заменен на фебуксостат из-за развития НР), обеспечило достижение целевых значений сывороточного уровня МК в 67 и 71% случаев соответственно.

Таблица 2. Приверженность уратснижающей терапии в зависимости от используемого препарата через 6 мес после начала лечения (n=53), n (%)
Table 2. Adherence to urate-lowering therapy according to the used drug at 6 months after starting treatment (n=53), n (%)

Приверженность терапии	Все пациенты	Пациенты, получающие только аллопуринол	Пациенты, получающие фебуксостат	Пациенты переведенные с аллопуринола на фебуксостат
Высокая (>4 баллов)	26 (49)	6 (40)	8 (54)	12 (52)
Умеренная (3 балла)	9 (17)	4 (27)	2 (13)	3 (13)
Низкая (< 2 балла)	18 (34)	5 (33)	5 (33)	8 (35)

К 6-му месяцу наблюдения целевой уровень МК в сыворотке крови имели 53% пациентов, применявших аллопуринол. Обращает на себя внимание, что к 3 мес наблюдения показатель достижения нормоурикемии был выше – 68%, что может быть обусловлено строгим определением целевых значений МК: у 2 пациентов к итоговому визиту уровень МК в сыворотке крови составлял 369,1 и 361,8 мкмоль/л, что расценивается как недостаточный результат терапии, хотя превышение целевого для них уровня МК (360 мкмоль/л) было незначительным.

Согласно национальным рекомендациям по ведению пациентов с подагрой, оптимальным является уровень МК в сыворотке крови <360 мкмоль/л для всех пациентов и <300 мкмоль/л для пациентов с тофусной подагрой. Стремление к поставленной цели и возможность быстрого ее достижения, вероятно, также способствуют повышению комплаентности пациентов. Так, при использовании фебуксостата, высокая приверженность терапии выявлена более чем в половине случаев (54%). В группе принимавших аллопуринол таких пациентов было меньше – 40%. При этом даже отмена аллопуринола и перевод на фебуксостат не снижали приверженности лечению: 52% пациентов имели оценку 4 балла в тесте Мориски–Грина. Таким образом, можно сделать вывод, что замена аллопуринола, в случае его неэффективности или непереносимости, на фебуксостат не снижает приверженности терапии. Результаты 26-недельного мультицентрового рандомизированного двойного слепого исследования III фазы CONFIRMS, в котором сравнивались эффективность и

безопасность фебуксостата и аллопуринола у больных подагрой (n=2269), продемонстрировали возможность более быстрого и эффективного достижения нормоурикемии при назначении фебуксостата. У 45% пациентов, которые принимали 300 мг/сут аллопуринола, и у такого же количества больных, получавших 40 мг фебуксостата, достигнут сывороточный уровень МК <360 мкмоль/л. При назначении фебуксостата 80 мг/сут результат статистически значимо превосходил таковой в двух других группах – нормоурикемия констатирована в 67% наблюдений. Сходный результат был получен и у пациентов с различной степенью почечной недостаточности: у 72% больных, получавших фебуксостат по 80 мг/сут, достигнут целевой уровень МК, тогда как в группах, принимавших фебуксостат по 40 мг/сут или аллопуринол, таких больных было 50 и 42% соответственно [26, 27].

Вероятно, мониторинг состояния пациентов, предполагающий постоянные визиты к врачу, заинтересованность пациента в получении результата, беседы с врачом также способны повышать комплаентность, что было показано в работах I. Gill и соавт. и M. Eliseev и соавт. [28, 29].

Заключение. Таким образом, соблюдение национальных рекомендаций по ведению пациентов с подагрой, предусматривающих постоянный прием уратснижающих препаратов, постепенное увеличение их дозы до достижения целевых значений МК в сыворотке крови, профилактическую противовоспалительную терапию и регулярный мониторинг состояния пациента, позволяет добиться высокой комплаентности пациентов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Zhu Y, Pandya BJ, Choi HK. Prevalence of gout and hyperuricemia in the US general population: the National Health and Nutrition Examination Survey 2007-8. *Arthritis Rheum.* 2011 Oct;63(10):3136-41. doi: 10.1002/art.30520.
2. Kuo CF, Grainge MJ, Zhang W, et al. Global epidemiology of gout: prevalence, incidence and risk factors. *Nat Rev Rheumatol.* 2015 Nov;11(11):649-62. doi: 10.1038/nrrheum.2015.91. Epub 2015 Jul 7.
3. Mikuls TR, Saag KG. New insights into gout epidemiology. *Curr Opin Rheumatol.* 2006 Mar;18(2):199-203. doi: 10.1097/01.bor.0000209435.89720.7c.
4. Weaver AL, Cheh MA, Kennison RH. How PCP education can impact gout management: the gout essentials. *J Clin Rheumatol.* 2008 Oct;14(5 Suppl):S42-6.
5. Keenan RT, Lehman RA, O'Brien WR, et al. Gout management in primary care vs. rheumatology: evidence for suboptimal treatment [abstract]. *Arthritis Rheum.* 2009; 60(10):1110.
6. Juraschek SP, Kovell LC, Miller ER, et al. Gout, urate-lowering therapy, and uric acid levels among adults in the United States. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2015 Apr;67(4): 588-92. doi: 10.1002/acr.22469.
7. Kuo CF, Grainge MJ, Mallen C, et al. Rising burden of gout in the UK but continuing suboptimal management: a nationwide population study. *Ann Rheum Dis.* 2015 Apr; 74(4):661-7. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204463. Epub 2014 Jan 15.
8. Cottrell E, Crabtree V, Edwards JJ, et al. Improvement in the management of gout is vital and overdue: an audit from a UK primary care medical practice. *BMC Fam Pract.* 2013 Nov 14;14:170. doi: 10.1186/1471-2296-14-170.
9. Kuo CF, Grainge MJ, Mallen C, et al. Eligibility for and prescription of urate-lowering treatment in patients with incident gout in England. *JAMA.* 2014 Dec 24-31;312(24): 2684-6. doi: 10.1001/jama.2014.14484.
10. <https://public.tableau.com/profile/hqi2803#/vizhome/Goutsinglemap/AtlasofHhealthcareVariationGout>. 2018 7 May 2020.
11. Doherty M, Jansen TL, Nuki G, et al. Gout: why is this curable disease so seldom cured? *Ann Rheum Dis.* 2012 Nov;71(11): 1765-70. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-201687. Epub 2012 Aug 3.
12. Sarawate CA, Patel PA, Schumacher HR, et al. Serum urate levels and gout flares:

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

16.09.2020/30.10.2020/5.11.2020

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья спонсируется компанией АО «Алиум». Спонсор участвовал в разработке проекта исследования и поддержке исследовательской программы, а также принятии решения о представлении статьи для публикации. Конфликт интересов не повлиял на результаты исследования.

Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The paper has been sponsored by Alium. The sponsor has participated in the development of the investigation project and supported the investigation program, as well as in the decision to submit the article for publication. The conflict of interest has not affected the results of the investigation.

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

Чикина М.Н. <https://orcid.org/0000-0002-8777-7597>
Ильиных Е.В. <https://orcid.org/0000-0002-6354-7244>
Елисеев М.С. <https://orcid.org/0000-0003-1191-5831>

Clinical evaluation of foot disability in patients with axial spondyloarthritis

Bilgic Adnan¹, Altan Lale²

¹Yalova State Hospital, Department of Physical Medicine and Rehabilitation, Yalova, Turkey;

²Uludag University Medical Faculty Physical Medicine and Rehabilitation Department

¹Yalova State Hospital. İsmetpasa mahallesi. İzmit Karayolu 3. km 77100 Yalova /TURKEY;

²Uludag University Medical Faculty Görükle Kampüsü 16240 Nilüfer /BURSA/TURKEY

Objective: To evaluate foot disability both ultrasonographically and by using the Foot Function Index (FFI) in patients with axial spondyloarthritis (SpA) and to investigate its effects on patients' quality of life and functional capacity by determining the factors that may affect the level of disability. **Patients and methods.** A total of 100 patients were included in the study. Enthesis sites in the feet were assessed for tenderness and swelling. Ultrasonographic examination of the Achilles tendon and plantar fascia was made and the findings were scored according to Glasgow Ultrasound Enthesitis Scoring System (GUESS). The Foot Function Index (FFI) was used to investigate the effects of foot disorders on disability and activity limitation. The correlation between GUESS and FFI scores, and relationship of GUESS and FFI scores with age, disease duration, body mass index (BMI), smoking and disease activity parameters were investigated.

Results and discussion. Physical examination revealed signs of enthesitis in 13 (13%) patients, while ultrasonographic (USG) evaluation – in 36 (36%) patients. A statistically significant correlation was found between all FFI and GUESS scores except between FFI for the right foot and GUESS for right Achilles tendon enthesitis. A positive correlation was found between age and BMI and FFI ($p<0.05$). There was no correlation between disease duration and smoking and FFI scores. While there was a statistically significant correlation between all scores of GUESS and age, disease duration, and BMI, no correlation was found between smoking and GUESS scores. No significant difference was found in either FFI or GUESS scores between patients with or without / diabetes and patients who were smokers or non-smokers. All FFI and GUESS scores significantly correlated with BASDAI, ASDAS, BASFI, and ASQoL ($p<0.05$).

Conclusion. Enthesitis may lead to decreased functional capacity and loss of quality of life in ax-SpA patients. Subclinical enthesitis in the feet of patients with SpA is not rare and may be detected by USG.

Keywords: ankylosing spondylitis; axial spondylitis; enthesitis; foot disability; functional capacity; quality of life; ultrasonography; foot function index.

Contact: Lale Altan; lalealtan@uludag.edu.tr

For reference: Bilgic A, Altan L. Clinical evaluation of foot disability in patients with axial spondyloarthritis. Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal. 2020;14(4):76–81. DOI: [10.14412/1996-7012-2020-4-76-81](https://doi.org/10.14412/1996-7012-2020-4-76-81)

Spondyloarthritis (SpA) is a group of inflammatory rheumatological diseases characterized by axial and / or peripheral joint and extra-articular organ involvement, with common genetic, radiological, and clinical manifestations [1].

Enthesis is the insertion site of a tendon, ligament, fascia or joint capsule into the bone or cartilage. They are target tissues of SpA. Since these insertion points are numerous, any part of the human skeleton may be affected by the pathological processes in the entheses. The incidence of enthesitis has been reported to be 35% in non-radiographic axial SpA (nr-ax SpA) and 29% in ankylosing spondylitis (AS) [2].

Insertions of the Achilles tendon and plantar fascia into the calcaneus are the most common points of enthesitis [3]. Enthesitis may lead to disability in daily life activities, causing pain, swelling, and impairment in foot function. Early diagnosis of enthesal involvement in patients with SpA is important for preventing loss of function. Acute edema, inflammatory involvement and micro lesions in the early period may result in endochondral ossification, and bone erosions in the chronic period – in eventual disability [3].

In recent years, ultrasonography (USG) has started to take place in the diagnosis and follow-up of patients with SpA. USG and power Doppler USG are very successful tools in showing early signs of soft tissue inflammation [4]. Particularly in uncertain cases, it allows to recognize inflammation and structural changes in joints and tendons before clinical symptoms become

obvious [5]. As a result of the loss of normal fibrillar echogenicity in the affected enthesis, hypoechoic thickening, bone erosion, edema, and new bone formation in insertion sites are important findings in USG, and these may be accompanied by vascular changes detected by Doppler [6]. It has been shown that especially evaluation of the lower extremity entheses with USG was more sensitive and more specific than the clinical examination [6]. The most important advantages of musculoskeletal USG are that it is inexpensive, easily accessible and free of radiation. USG can easily demonstrate entheses and its sensitivity in showing superficial soft tissues and bone surfaces is similar to MRI [6].

The Foot Function Index (FFI), which is a self-report foot-specific questionnaire, measures pain and disability in the feet and has been widely used to measure foot health for more than twenty years [7]. In recent years there has been an increase in published studies investigating foot disability in patients with AS, but few of them have used the FFI [8–10].

The aim of this study is to evaluate the foot disability both ultrasonographically and by using FFI in patients with axial SpA (ax-SpA) and to investigate its effects on patients' quality of life and functional capacity by determining the factors that may affect the level of disability.

Patients and methods. A total of 100 patients (74 men, 26 women; mean age 43.69 ± 10.99), who were followed in our Rheumatology Clinic with the diagnosis of ax-SpA according to the ASAS criteria (14), were included in the study. Inclusion cri-

teria were: age 18–70 years old and no history of joint surgery in the ankles. Exclusion criteria were: having an inflammatory rheumatologic disease (such as rheumatoid arthritis, gout etc.) other than SpA, foot trauma in the last 3 months, and intraarticular injection in the ankles in the last 3 months. The purpose of the study was explained to all patients and the informed consents form was filled out by the patients. The local ethics committee approval was obtained.

Demographic data, body mass index (BMI), disease duration, smoking and any systemic disease such as diabetes (DM) were recorded.

Enthesis sites were assessed and recorded for tenderness and swelling. Then ultrasonographic examination with an ultrasound instrument (11-MHz linear transducer, GE Healthcare, Logic P5, Japan) of the Achilles tendon and plantar fascia was made bilaterally.

Evaluation parameters

1. Foot Function Index (FFI)

FFI was used to investigate the effects of foot disorders on disability and activity limitation [7]. FFI consists of 23 items divided into 3 sub-scales (9 for foot pain, 9 for difficulty, and 5 for incapacity). Participants are asked to score all items with a visual analog scale (VAS) scaled from 0 to 10, taking into account their status in the past week. Total score is between 0–100. Higher scores indicate more severe foot disability. Validated native version of this index was used [11]. Pain, difficulty, incapacity scores and total scores were calculated and recorded for each foot.

2. Glasgow Ultrasound Enthesitis Scoring System (GUESS)

GUESS is one of the most frequently used scoring systems. It evaluates the quadriceps tendon, patellar tendon, Achilles tendon and plantar aponeurosis. In this system, only morphological evaluation is made on the gray scale, and power Doppler is not used [12].

USG was performed with the patient in the prone position and the ankle in the neutral position. Focal changes (hypo echogenicity), tendon calcifications, bone erosions, enthesophytes, bursitis, and Achilles tendon and plantar fascia thicknesses were evaluated with USG. Achilles tendon and plantar fascia thicknesses were measured from the insertion into the calcaneus. The presence of the parameters in Table 1 was recorded as 1, and the absence as 0 points. Knee enthesitis scores are not included in the total score. The total score was between 0 and 7.

Table 1: Foot parameters of GUESS

Superior pole of the calcaneus – Achilles tendon enthesis

- Achilles tendon thickness ≥ 5.29 mm
- Retrocalcaneal bursitis
- Posterior pole of calcaneus erosion
- Posterior pole of calcaneus enthesophyte

Inferior pole of the calcaneus – plantar aponeurosis enthesis

- Plantar aponeurosis thickness ≥ 4.4 mm
- Inferior pole of calcaneus erosion
- Inferior pole of calcaneus enthesophyte

Each item scores one point. Total possible score on both feet is 7

3. Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI)

BASDAI was used to evaluate disease activity [13]. BASDAI is an index consisting of six items questioning patient's fatigue

(Q1), severity of neck, back and hip pain (Q2), severity of peripheral joint pain (Q3), tenderness on pressure and palpation (Q4), and severity of morning stiffness (Q5 and Q6). Total score ranges between 0–10. The native language version of this index has been shown to be valid and reliable [13].

4. Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS)

ASDAS was used to assess disease activity besides BASDAI. ASDAS is a composite index to assess disease activity in Ankylosing Spondylitis [14]. The score includes patient-reported assessments of pain, morning stiffness duration, peripheral joint pain and/or swelling, global well-being, and a serologic marker of inflammation (erythrocyte sedimentation rate (ESR) or C-reactive protein (CRP)). ASDAS CRP was used in our study. The score was calculated with the formula below.

$$\text{ASDAS} = 0.12 \times \text{low back pain} + 0.06 \times \text{morning stiffness duration} + 0.11 \times \text{patient global assessment} + 0.07 \times \text{peripheral joint pain and/or swelling} + 0.58 \times \ln(\text{CRP mg/L} + 1)$$

5. Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI)

BASFI was used to assess physical functioning [15]. The index contains 10 items concerning activities referring to the functional anatomy of the patients and the patients' ability to cope with daily life. Total score is between 0–10. Higher scores indicate the worst functional capacity. Native version of BASFI has been shown to be valid and reliable [15].

6. Ankylosing Spondylitis Quality of Life Scale (ASQoL)

The native version of ASQoL, the validity and reliability of which has previously been shown, was used to evaluate the quality of life of patients [16]. The questionnaire contains 18 items assessing the effect of the disease on sleep, mood, motivation, coping, daily life activities, independence, relationships and social life. The patient is asked to answer each question in the form of yes and no, 0 scored for "no" and 1 scored for a "yes" for each item. Total score is between 0 and 18. Higher scores reflect greater impairment of quality of life.

Statistical analysis

The data analysis was performed with IBM SPSS 22.0 statistics software package. The normality of the parameters was tested by Shapiro–Wilk test. Descriptive statistics were expressed as mean \pm standard deviation or median (minimum–maximum) according to the values normally distributed or not, whereas categorical data were expressed by n (number) and percent (%).

First, the correlation between GUESS and FFI scores, then the relationship of GUESS and FFI scores with age, disease duration, BMI, smoking and disease parameters (BASDAI, ASDAS, BASFI, ASQoL) were investigated. Lastly, GUESS and FFI scores were compared between the groups, smoker/non-smoker and with or without DM.

When the data were normally distributed, an independent samples t-test was used for between-group comparisons, and when the data were distributed abnormally, a Mann–Whitney U test was used for the comparison of two independent groups. The relationship between clinical and US findings was analyzed by Spearman correlation coefficient. P value <0.05 was accepted as statistically significant.

Results. Demographic data, disease duration, and evaluation parameters of the patients are summarized in Table 2.

Physical examination revealed signs of enthesitis in 13 patients (right Achilles tendinitis in 4 patients, left Achilles tendinitis in 6 patients, right plantar fasciitis in 7 patients, and left

Table 2: Demographic data, disease duration and evaluation parameters of patients

Age (years)	43.69±10.99
Disease duration (years)	15 (2–55)
BMI (kg/cm ²)	26.9 (19.6–45.8)
ASQoL	4 (0–18)
BASDAI	2.45 (0–9.8)
ASDAS	1.85 (0.8–4.4)
BASFI	1.6 (0–7.8)
Smoking (packet/years)	6.5 (0–100)
DM (present/absent)	13/87
Smoking (present/absent)	42/58

plantar fasciitis in 5 patients). According to USG evaluation, 36 patients (36%) had evidence of enthesitis. GUESS and FFI scores of the patients are summarized in Table 3.

When the relationship between FFI and GUESS scores of the patients was investigated, a positive correlation was found between all FFI and GUESS scores except FFI for the right foot and GUESS for right Achilles tendon enthesitis scores. The scores of both indexes are summarized as a total and separately in Table 4.

The relationship of FFI and GUESS scores with disease duration, age, smoking, and presence of DM are shown in Table 5. A positive correlation was found between age and BMI and FFI scores for both feet and bilateral total FFI scores ($p<0.05$). There was no correlation between the duration of the disease and smok-

Table 3: GUESS and FFI scores of the patients

GUESS Right	0 (0–5)
GUESS Left	0 (0–5)
GUESS bilaterally	0 (0–9)
FFI-A Right	0.43 (0–31.42)
FFI-Y Right	0.95 (0–36.66)
FFI-AK Right	0 (0–13.33)
FFI-Total Right	1.42 (0–81.41)
FFI-A Left	0.215 (0–25.21)
FFI-Y Left	0.945 (0–32.60)
FFI-AK Left	0 (0–12.85)
AFI Total Left	1.42 (0–69.98)
AFI-A bilaterally	0.94 (0–46.18)
AFI-Y bilaterally	1.9 (0–63.33)
AFI-AK bilaterally	0 (0–25.7)
AFI Total bilaterally	3.56 (0–129.03)

ing (evaluated as the number of cigarette packs / year) and FFI scores ($p>0.05$). While there was a correlation between all scores of GUESS and age, disease duration, and BMI ($p<0.05$), no correlation was found between smoking and GUESS scores ($p>0.05$). No significant difference was found in either FFI or GUESS scores between patients with or without / diabetes and patients who were smokers or non-smokers ($p>0.05$). All FFI and

Table 4: The relationship between FFI and GUESS scores

	GUES-right Achilles tendon enthesis	GUES-right plantar aponeurosis enthesis	GUES-right total	GUES-left Achilles tendon enthesis	GUES-left plantar aponeurosis enthesis	GUES-left total	GUES-total bilaterally
FFI-A right	0.15	0.373*	0.327*	—	—	—	—
FFI-Y right	0.202	0.45*	0.425*	—	—	—	—
FFI-AK right	0.185	0.486*	0.421*	—	—	—	—
FFI-Total right	0.18	0.43*	0.395*	—	—	—	—
FFI-A left	—	—	—	0.301*	0.343*	0.427*	—
FFI-Y left	—	—	—	0.287*	0.423*	0.47*	—
FFI-AK left	—	—	—	0.419*	0.427*	0.552*	—
FFI-Total left	—	—	—	0.307*	0.397*	0.472*	—
FFI-A bilaterally	—	—	0.392*	—	—	0.415*	0.386*
FFI-Y bilaterally	—	—	0.455*	—	—	0.455*	0.457*
FFI-AK bilaterally	—	—	0.453*	—	—	0.545*	0.497*
FFI-Total bilaterally	—	—	0.435*	—	—	0.453*	0.436*

* $p<0.01$.

Table 5: FFI and GUESS scores relationship with disease duration, age, smoking, presence of DM and disease parameters

	Age	Disease duration	Smoking	BMI	BASDAI	ASDAS	BASFI	ASQoL
FFI-Total right	0.275**	0.108	-0.032	0.258**	0.514**	0.431**	0.429**	0.450**
FFI-Total left	0.291**	0.136	0.035	0.257*	0.492**	0.404**	0.391**	0.414**
FFI-Total bilaterally	0.261**	0.096	-0.008	0.252*	0.519**	0.441**	0.433**	0.461**
GUESS-right total	0.428**	0.283**	0.047	0.272**	0.309**	0.327**	0.433**	0.390**
GUESS-left total	0.374**	0.246*	0.111	0.268**	0.394**	0.447**	0.516**	0.449**
GUESS -total bilaterally	0.444**	0.301**	0.136	0.323**	0.358**	0.425**	0.45**	0.400**

* p<0.01; ** p<0.05.

GUESS scores significantly correlated with BASDAI, ASDAS, BASFI, and ASQoL (p<0.05) (Table 5).

Discussion. Foot pain is seen in 8–70% of SpA patients and enthesitis is an important cause of this complaint [17]. However, it can often be overlooked at the beginning and during the later course of the disease and sometimes may lead to confusion with other inflammatory processes such as arthritis. The enthesis areas may be painful on palpation but they may also show no symptoms. In a study evaluating subclinical enthesal involvement using GUESS in psoriasis patients, at least one finding of enthesitis was detected in all patients who had no symptoms or signs [18].

In our study, we found involvement in at least one region in 13% of patients with clinical examination and in 36% of patients with USG. In a study which investigated the lower extremity enthesis areas in 119 SpA patients, abnormalities were detected in 22% on clinical examination while in 56% with ultrasound [19]. E. Mesci et al. [10] reported these rates as 32.5% and 75%, respectively, in their study comparing 40 AS patients and 30 healthy volunteers, while P. Borman et al. [9] reported 56% with USG. H. Sahli et al. [17] reported foot involvement as 52% in their study. Our scores are slightly lower than in these studies but variations in the number of patients and clinical manifestations may have led to this result. For example, only 19 of SpA patients assessed by P. Borman et al. [9] had ax-SpA whereas in the study by H. Sahli et al. [17] 24 of 60 patients were in the ax-SpA group. The number of ax-SpA patients in our study is significantly higher than in the above studies. However, the main characteristic of all studies, including ours, is that the rates of enthesopathies detected with USG were significantly higher than those detected with clinical examination. In SpA, enthesitis may cause structural damage and impaired function over time. For this reason, with the early diagnosis and treatment of enthesitis using inexpensive and easily accessible imaging methods such as USG, structural changes may be prevented and the quality of life of the patients can be improved.

In our study, besides detection of enthesitis with clinical examination and USG, we used FFI to evaluate the effect of these enthesopathies on foot function and showed that there was a significant correlation between FFI and GUESS scores and the findings obtained by USG. This indicates that enthesopathies detected by USG may affect foot function, even in the absence of clinical symptoms. In a recent study, T.T. Koca et al. [8] compared AS patients with healthy volunteers and found that FFI total and sub scores were higher in the AS group. They did not employ ultrasonographic evaluation. In the literature, we found a single study examining the correlation of FFI and GUESS scores.

In this study, E. Mesci et al. [10] found that FFI and GUESS scores were correlated.

The relationship between disease activity and enthesitis in AS has been shown in several studies [20]. In our study, we found a positive correlation between ASDAS and BASDAI scores and FFI and GUESS scores. In our study, laboratory parameters showing disease activation such as ESR and CRP were not evaluated individually, but CRP was used to calculate ASDAS. The correlation between BASDAI and ASDAS scores and GUESS and FFI scores reveals that the increase in disease activity may be an indicator of enthesopathic changes and foot disability. In the study of E. Mesci et al. [10], there was a moderate correlation between BASDAI and GUESS scores, and a strong correlation between BASDAI and FFI scores. P. Borman et al. [9] found that GUESS and BASDAI were not correlated, but they did not investigate FFI. In a very recent study, where US evaluation was not used, FFI was found to correlate with BASDAI but not with CRP. C.S. Okur et al. [21] did not find any correlation between GUESS scores and BASDAI and ASDAS. However, in this study, the scores obtained from the knee were also included. In our study, since the primary purpose was to investigate foot disability, GUESS scores obtained from enthesitis sites around the knee joint were not included.

In our study, we found that FFI and GUESS scores correlated with BASFI, which is a scale that evaluates the functional status of patients. This scale includes questions about daily life activities related to walking. Questions about similar activities are also included in FFI.

In our study, we found a positive correlation between ASQoL and FFI and GUESS scores. Increased foot disability and enthesal changes affect the quality of life of SpA patients negatively. Indeed, in a study where the factors affecting the quality of life in AS were evaluated, enthesitis was found to be the most important negative factor [22]. However, in a study by W. Hamdi et al. [23] foot involvement correlated with BASDAI and BASFI, but not with the quality of life.

In our study, we found that the increase in age was related to an increase in all GUESS scores and all FFI scores other than the activity limitation. Irreversible chronic findings are expected to increase with advancing age in SpA. However, in the study of E. Mesci et al. [10], there was no correlation between age and total scores of GUESS and FFI. One of the reasons for this contradiction may be that the average age of our patients was slightly higher than that of the patients in the above study.

In our study, disease duration correlated with GUESS but not with FFI. Chronic changes in the enthesis are expected to produce ultrasonographic findings with the progress of the

disease, therefore, the lack of any effect of disease duration on FFI in our study was an unexpected result. In the literature, there are variable results in the studies investigating the effect of disease duration on GUESS and FFI scores. In the study by E. Mesci et al. [10], there was no correlation between disease duration and GUESS and FFI scores. In the studies by A. Laatiris et al. [24] using Mander Enthesis Index (MEI) and Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score (MASES) for the evaluation of enthesitis, the severity of enthesitis was not associated with the disease duration. On the contrary, H. Sahli et al. [17] reported that foot involvement was higher in patients with shorter disease duration.

It has been reported that obesity is a risk factor for heel pain in general population. In our study, we found that an increase in BMI was associated with scores other than activity limitation of FFI and all GUESS scores. This means that an increase in weight causes pain and limitation in the feet of patients, and leads to structural changes in the enthesis areas. In a study by M. Abate et al. [25] an increase in Achilles tendon and plantar fascia thickness in early DM patients was shown to be associated with an increase in BMI. Another study by R.T. Scott et al. [26] showed that BMI was higher in people with Achilles tendinopathy. M. Gutierrez et al. [27] found correlation between BMI and GUESS, albeit at a weak level, while P. Gisondi et al. [18] did not report any such correlation at all.

In our study, we also investigated the effect of smoking and DM, which are two important factors that may cause foot enthesitis and have not been mentioned in most other SpA studies. J.O. Kim et al. [28], in a study including 625 patients with AS, showed that smoking was significantly associated with the presence of peripheral arthritis, including the joints of the foot.

Smoking appears to be detrimental for foot architecture and function. It has been demonstrated in recent studies that smoking is one of the factors that cause syndesmophyte formation and, therefore, radiographic progression in SpA patients [29]. However, in our study, there was no difference in FFI and GUESS scores between the groups of smokers and non-smokers, nor was there a relationship between smoking burden and FFI and GUESS scores. This may be due to the lack of specification of the amount (packs per year) and duration of smoking.

Several studies showed that DM patients were more prone to have increased thickness of the Achilles tendon and plantar fascia, hypoechoogenicity, and enthesophytes compared with healthy controls [30]. In our study, it was found that the presence of DM had no effect on FFI and GUESS scores in patients with ax-SpA. However, this may have resulted from the small number of DM patients in our study.

The focus of our study was on foot disability, thus, SpA enthesis regions in the knee region included in GUESS were not assessed during the ultrasonographic examination.

The limitations of our study are a relatively wide age range of 18–70 and not having excluded the patients with foot deformities that could cause foot pain and insufficiency.

Conclusion. In conclusion, subclinical enthesitis in the feet of patients with SpA is not rare and may be detected with US. Enthesitis may be an important cause of disability in patients with ax-SpA, even when it is asymptomatic. Foot involvement leads to decreased functional capacity and loss of quality of life in those patients. It should be suggested that effective treatment of these often neglected foot problems may significantly improve mobility, functional capacity, and quality of life in ax-SpA patients.

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

1. Reveille JD. Spondyloarthritis. In: Rich RR, Fleisher TA, Shearer WT, et al, editors. Clinical Immunology (Fifth Edition) Principles and Practice. Elsevier Ltd.; 2019. P. 769-87.
2. De Winter JJ, van Mens LJ, van der Heijde D, et al. Prevalence of peripheral and extra-articular disease in ankylosing spondylitis versus non-radiographic axial spondyloarthritis: a meta-analysis. *Arthritis Res Ther.* 2016 Sep 1;18(1):196. doi: 10.1186/s13075-016-1093-z.
3. Francois RJ, Braun J, Khan MA. Entheses and enthesitis: a histopathologic review and relevance to spondyloarthritides. *Curr Opin Rheumatol.* 2001 Jul;13(4):255-64. doi: 10.1097/00002281-200107000-00003.
4. Gandjbakhch F, Terslev L, Joshua F, et al. Ultrasound in the evaluation of enthesitis: status and perspectives. *Arthritis Res Ther.* 2011;13(6):R188. doi: 10.1186/ar3516. Epub 2011 Nov 17.
5. Roberts CS, King DH, Goldsmith LJ. A statistical analysis of the accuracy of sonography of the patellar tendon. *Arthroscopy.* 1999 May;15(4):388-91. doi: 10.1016/s0749-8063(99)70056-3.
6. D'Agostino MA. Enthesitis detection by ultrasound: where are we now? *Clin Exp Rheumatol.* 2018 Sep-Oct;36 Suppl 114:127-30.
7. Budiman-Mak E, Conrad KJ, Roach KE (1991) The Foot Function Index: a measure of foot pain and disability. *J Clin Epidemiol* 44: 561-70. [https://doi:10.1016/0895-4356\(91\)90220-4](https://doi:10.1016/0895-4356(91)90220-4).
8. Koca TT, Gögebakan H, Kocyigit BF, et al. Foot functions in ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol.* 2019 Apr;38(4):1083-88. doi: 10.1007/s10067-018-4386-6. Epub 2018 Dec 3.
9. Borman P, Koparal S, Babaoglu S, Bodur H. Ultrasound detection of enthesal insertions in the foot of patients with spondyloarthritis. *Clin Rheumatol.* 2006 May; 25(3):373-7. doi: 10.1007/s10067-005-0036-x. Epub 2005 Nov 1.
10. Mesci E, Mesci N, Madenci E, Bicakci II. Foot Disability in Patients with Ankylosing Spondylitis: A Clinical and Ultrasonographic Assessment. *Journal of Clinical and Analytical Medicine.* 2015;6:864-8. doi: 10.4328/JCAM.3879
11. Anaforoglu Kü lü nkoglu B, Fxrat N, Yıldız NT, Alkan A. Reliability and validity of the Turkish version of the Foot Function Index in patients with foot disorders. *Turk J Med Sci.* 2018 Jun 14;48(3):476-83. doi: 10.3906/sag-1705-143.
12. Balint PV, Kane D, Wilson H, et al. Ultrasonography of enthesal insertion in the lower limb in spondyloarthropathies. *Ann Rheum Dis.* 2002 Oct;61(10):905-10. doi: 10.1136/ard.61.10.905.
13. Akkoc Y, Karatepe AG, Akar S, et al. A Turkish version of the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index: reliability and validity. *Rheumatol Int.* 2005 May;25(4): 280-4. doi: 10.1007/s00296-003-0432-y. Epub 2004 Jan 17.
14. Van der Heijde D, Lie E, Kvien TK, et al. ASDAS, a highly discriminatory ASAS-endorsed disease activity score in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2009 Dec;68(12):1811-8. doi: 10.1136/ard.2008.100826. Epub 2008 Dec 5.
15. Yanık B, Guü rsel YK, Kutlay S, et al. Adaptation of the Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index to the Turkish population, its reliability and validity: Functional assessment in AS. *Clin Rheumatol.* 2005 Feb;24(1):41-7. doi: 10.1007/s10067-004-0968-6. Epub 2004 Sep 8.
16. Duruöz MT, Doward L, Turan Y, et al. Translation and validation of the Turkish version of the Ankylosing Spondylitis Quality of Life (ASQOL) questionnaire. *Rheumatol Int.* 2013 Nov;33(11):2717-22. doi: 10.1007/s00296-013-2796-y. Epub 2013 Jun 14.
17. Sahli H, Bachali A, Tekaya R, et al. Involvement of foot in patients with spondy-

- loarthritis: Prevalence and clinical features. *Foot Ankle Surg.* 2019 Apr;25(2):226-230. doi: 10.1016/j.fas.2017.10.016. Epub 2017 Nov 10.
18. Gisondi P, Tinazzi I, El-Dalati G, et al. Lower limb enthesitis in patients with psoriasis without clinical signs of arthropathy: A hospital-based case-control study. *Ann Rheum Dis.* 2008 Jan;67(1):26-30. doi: 10.1136/ard.2007.075101. Epub 2007 Aug 24.
19. Balint PV, Kane D, Wilson H, et al. Ultrasonography of entheseal insertions in the lower limb in spondyloarthropathy. *Ann Rheum Dis.* 2002 Oct;61(10):905-10. doi: 10.1136/ard.61.10.905.
20. Rezvani A, Bodur H, Ataman S, et al. Correlations among enthesitis, clinical radiographic and quality of life parameters in patients with ankylosing spondylitis. *Mod Rheumatol.* 2014 Jul;24(4):651-6. doi: 10.3109/14397595.2013.850182. Epub 2013 Nov 5.
21. Okur CS, Burnaz Ö, Pekin-Dogan Y, et al. Ankilozan Spondilitte Hastalik Aktivitesi ile Alt Ekstremitet Ultrasonografik Entezit Degerlendiriminin ilişkisi. *Bakırköy Txp Dergisi.* 2016;12:124-8.
22. Turan Y, Duruöz MT, Cerrahoglu L. Quality of life in patients with ankylosing spondylitis: A pilot study. *Rheumatol Int.* 2007 Aug;27(10):895-9. doi: 10.1007/s00296-007-0315-8. Epub 2007 Jan 25.
23. Hamdi W, Chelli-Bouaziz M, Ahmed MS, et al. Correlations among clinical, radiographic, and sonographic scores for enthesitis in ankylosing spondylitis. *Joint Bone Spine.* 2011 May;78(3):270-4. doi: 10.1016/j.jbspin.2010.09.010. Epub 2010 Oct 30.
24. Laatiris A, Amine B, Yacoub Y, Hajjaj-Hassouni N. Enthesitis and its relationships with disease parameters in Moroccan patients with ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int.* 2012 Mar;32(3):723-7. doi: 10.1007/s00296-010-1658-0. Epub 2010 Dec 15.
25. Abate M, Schiavone C, Di Carlo L, Salini V. Achilles tendon and plantar fascia in recently diagnosed type II diabetes: Role of body mass index. *Clin Rheumatol.* 2012 Jul; 31(7):1109-13. doi: 10.1007/s10067-012-1955-y. Epub 2012 Feb 16.
26. Scott RT, Hyer CF, Granata A. The Correlation of Achilles Tendinopathy and Body Mass Index. *Foot Ankle Spec.* 2013 Aug;6(4):283-5. doi: 10.1177/1938640013490019. Epub 2013 May 17.
27. Gutierrez M, Filippucci E, De Angelis R, et al. Subclinical Enthesal Involvement in Patients with Psoriasis: An Ultrasound Study. *Semin Arthritis Rheum.* 2011 Apr;40(5):407-12. doi: 10.1016/j.semarthrit.2010.05.009. Epub 2010 Aug 5.
28. Kim JO, Lee JS, Choi JY, et al. The relationship between peripheral arthritis and anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in ankylosing spondylitis. *Joint Bone Spine.* 2013 Jul;80(4):399-401. doi: 10.1016/j.jbspin.2012.10.002. Epub 2012 Nov 7.
29. Poddubnyy D, Haibel H, Listing J, et al. Baseline radiographic damage, elevated acute-phase reactant levels, and cigarette smoking status predict spinal radiographic progression in early axial spondyloarthritis. *Arthritis Rheum.* 2012 May;64(5):1388-98. doi: 10.1002/art.33465.
30. Ursini F, Arturi F, D'Angelo S, et al. High Prevalence of Achilles Tendon Enthesopathic Changes in Patients with Type 2 Diabetes Without Peripheral Neuropathy. *J Am Podiatr Med Assoc.* 2017 Mar;107(2):99-105. doi: 10.7547/16-059. Epub 2016 Oct 10.

Received/Reviewed/Accepted
25.08.2020/19.10.2020/25.10.2020

Conflict of Interest Statement

The investigation has not been sponsored. The conflict of interest has not affected the results of the investigation. The author is solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. The author has participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by the author.

Bilgic Adnan <https://orcid.org/0000-0003-0460-8577>
Lale Altan <https://orcid.org/0000-0002-6453-8382>

Оценка эффективности и безопасности комбинации хондроитина сульфата и глюкозамина сульфата при остеоартрите коленного и тазобедренного суставов в реальной клинической практике

Каратеев А.Е.¹, Барышева Ю.В.², Белоконь Я.В.³, Большакова Т.Ю.⁴,
 Грабовецкая Ю.Ю.⁵, Долженкова Е.А.⁶, Елисеева Л.Н.⁷, Ершова О.Б.⁸,
 Зонова Е.В.⁹, Чернова И.Ю.⁹, Исаканова А.О.¹⁰, Кирпикова М.Н.¹¹, Комаров В.Т.¹²,
 Крюкова Е.В.¹³, Куликов А.И.¹⁴, Лахин Д.И.¹⁵, Левашева Л.А.¹⁶, Маснева Л.В.¹⁷,
 Меньшикова Л.В.¹⁸, Мишина Ю.В.¹⁹, Норина С.В.²⁰, Пашковский Ю.Н.²¹,
 Петров А.В.²², Русанов А.Г.²³, Сарапулова А.В.²⁴, Сводцева К.А.³, Семагина О.В.²⁵,
 Судакова А.Н.²⁶, Ткаченко С.Н.²⁷, Топорков М.М.²⁸, Тутельян С.К.²⁹,
 Фадиенко Г.Р.³⁰, Филюненко О.С.³¹, Фомина О.П.³², Чернов А.С.^{33, 34}

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва; ²ГБУЗ Ярославской области «Областная клиническая больница», Ярославль; ³ГУЗ Тульской области «Тульская областная клиническая больница», Клинический диагностический центр, Тула; ⁴КГБУЗ «Красноярская межрайонная клиническая больница № 20 им. И.С. Берзона», Красноярск; ⁵ГБУЗ «Областная клиническая больница Калининградской области», Калининград; ⁶ГБУ Рязанской области «Областная клиническая больница», Рязань; ⁷ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Краснодар; ⁸БМУ «Курская областная клиническая больница» Комитета здравоохранения Курской области, Курск; ⁹ЧУЗ «Клиническая больница «РЖД-Медицина г. Новосибирск», Новосибирск; ¹⁰МАУЗ «Городская клиническая больница №1», Челябинск; ¹¹Лечебно-диагностический центр «Артрамед», Иваново; ¹²ГБУЗ «Пензенская областная клиническая больница им. Н.Н. Бурденко», Пенза; ¹³БУЗ Вологодской области «Вологодская областная клиническая больница», Вологда; ¹⁴ГБУ «Областная клиническая больница» №2, Ростов-на-Дону; ¹⁵ГУЗ «Липецкая областная клиническая больница», Липецк; ¹⁶КГАУЗ «Владивостокская клиническая больница №2», Владивосток; ¹⁷ОГБУЗ «Белгородская областная клиническая больница Святителя Иоасафа», Белгород; ¹⁸Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Иркутск; ¹⁹БУЗ Воронежской области «Воронежская областная клиническая больница №1», Воронеж; ²⁰КГБУЗ «Городская клиническая поликлиника №3», Хабаровск; ²¹ГБУЗ Владимирской области «Городская больница №6 г. Владимира», Владимир; ²²Медицинская академия им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского», Симферополь; ²³ГУЗ «Саратовская городская клиническая больница №9», Саратов; ²⁴ООО Медицинский центр «Ангио Лайн», Екатеринбург; ²⁵ГБУЗ «Самарская областная клиническая больница им. В.Д. Середавина», Самара; ²⁶БУЗ Омской области «Клинический кардиологический диспансер», Омск; ²⁷ГБУЗ «Городская клиническая больница № 52 Департамента здравоохранения города Москвы», консультативно-диагностическое отделение, Москва; ²⁸ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова», Санкт-Петербург; ²⁹Научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России, Саратов; ³⁰ГБУЗ Тюменской области «Областная клиническая больница №1», Тюмень; ³¹ГБУ Рязанской области «Городская клиническая больница №5», Рязань; ³²ГАУЗ Амурской области «Амурская областная клиническая больница», Благовещенск; ³³ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Волгоград; ³⁴ГУЗ «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи № 25», Волгоград

¹Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; ²Россия, 150062, Ярославль, ул. Яковлевская, 7;

³Россия, 300035, Тула, ул. Ф. Энгельса, 58; ⁴Россия, 660123, Красноярск, ул. Инструментальная, 12;

⁵Россия, 236016, Калининград, Клиническая, 74, корп.1; ⁶Россия, 390039, Рязань, ул. Интернациональная, 3а; ⁷Россия, 350063, Краснодар, ул. им. М. Седина, 4; ⁸Россия, 305007, Курск, ул. Сумская, 45а; ⁹Россия, 630003, Новосибирск, Владимирский спуск, 2а; ¹⁰Россия, 454092, Челябинск, ул. Воровского, 16, корп. 2; ¹¹Россия, 153037, Иваново ул. Батурина, 27; ¹²Россия, 440026, Пенза, ул. Лермонтова, 28; ¹³Россия, 160002, Вологда, Лечебная ул., 17; ¹⁴Россия, 344023, Ростов-на-Дону, ул. 1-й Конной Армии, 33; ¹⁵Россия, 398055, Липецк, ул. Московская, 6А; ¹⁶Россия, 690105, Владивосток, ул. Русская, 57; ¹⁷Россия, 308007, Белгород, ул. Некрасова, 8/9; ¹⁸Россия, 664049, Иркутск, м/р Юбилейный, 100; ¹⁹Россия, 394066, Воронеж, Московский проспект, 151; ²⁰Россия, 680000, Хабаровск, ул. Дикопольцева, 34; ²¹Россия, 600901, Владимир, Институтский гор., 18; ²²Россия, 295051, Симферополь, бульвар Ленина, 5/7; ²³Россия, 410031, Саратов, ул. Большая Горная, 43Б; ²⁴Россия, 620142, Екатеринбург, ул. Чайковского, 56; ²⁵Россия, 443095, Самара ул. Ташкентская, 159; ²⁶Россия, 644024, Омск, ул. Лермонтова 41; ²⁷Россия, 123182, Москва, ул. Пехотная, 3, корп. 16; ²⁸Россия, 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6; ²⁹Россия, 410002, Саратов, ул. Чернышевского, 148; ³⁰Россия, 625023, Тюмень, ул. Котовского, 55; ³¹Россия, 390042, Рязань, ул. Медицинская, 9; ³²Россия, 675028, Благовещенск, ул. Воронкова, 26; ³³Россия, 400131, Волгоград, площадь Павших Борцов, 1; ³⁴Россия, 400138, Волгоград, ул. им. Землячки, 74

Комбинация хондроитина и глюкозамина широко применяется в клинической практике как симптоматическое и структурно-модифицирующее средство для лечения остеоартрита (OA). Появление новых препаратов на основе данной комбинации существенно расширяет возможности терапии OA.

Цель исследования – оценка эффективности и безопасности комплекса для поддержания здоровья суставов Артрофлекс®, представляющего собой комбинацию хондроитина сульфата 400 мг и глюкозамина сульфата 500 мг (ХС + ГС), у пациентов с OA коленного и/или тазобедренного суставов.

Пациенты и методы. В ходе наблюдательной открытой исследовательской программы были оценены результаты применения комплекса ХС + ГС у 644 больных OA (средний возраст 58,0±14,6 года, 74,7% женщины), испытывающих умеренную/выраженную боль и нуждающихся в постоянном приеме нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). Комплекс ХС + ГС назначали в дозе 2 капсулы в сутки сроком на 3 мес. Оценивали динамику боли при движении (по вербальной шкале боли 0–10), общего состояния здоровья (ОСЗ, по визуальной аналоговой шкале 0–10), индекса Лекена, потребность в приеме НПВП, удовлетворенность больных лечением и переносимостью терапии.

Результаты и обсуждение. Через 3 мес применения выраженность боли снизилась на 49,2±16,8%, оценка ОСЗ – на 45,6±18,1%, индекс Лекена – с 9,0 [6,0; 13,0] до 5,0 [3,0; 9,0], необходимость в приеме НПВП осталась менее чем у половины больных (45,2%). Удовлетворены или полностью удовлетворены результатами лечения были 82,2% больных, хорошую переносимость терапии отметили 89,6%. Нежелательные явления (по-видимому, связанные с приемом НПВП) зафиксированы в 2,2% случаев. Серьезных осложнений, потребовавших прерывания лечения ХС + ГС или госпитализации, не выявлено.

Заключение. Согласно полученным данным, комплекс для поддержания здоровья суставов Артрофлекс® – эффективное средство для контроля симптомов OA, обладающее хорошим уровнем безопасности.

Ключевые слова: остеоартрит; комбинация хондроитина сульфата и глюкозамина сульфата; эффективность; безопасность; нестероидные противовоспалительные препараты.

Контакты: Андрей Евгеньевич Каратеев; aekarat@yandex.ru

Для ссылки: Каратеев АЕ, Барышева ЮВ, Белоконь ЯВ и др. Оценка эффективности и безопасности комбинации хондроитина сульфата и глюкозамина сульфата при остеоартрите коленного и тазобедренного суставов в реальной клинической практике. Современная ревматология. 2020;14(4):82–90. DOI: 10.14412/1996-7012-2020-4-82-90

Evaluation of the efficacy and safety of a combination of chondroitin sulfate and glucosamine sulfate for knee and hip osteoarthritis in real clinical practice

Karateev A.E.¹, Barysheva Yu.V.², Belokon Ya.V.³, Bolshakova T.Yu.⁴, Grabovetskaya Yu.Yu.⁵, Dolzhenkova E.A.⁶, Eliseeva L.N.⁷, Ershova O.B.⁸, Zonova E.V.⁹, Chernova I.Yu.⁹, Isakanova A.O.¹⁰, Kirpikova M.N.¹¹, Komarov V.T.¹², Kryukova E.V.¹³, Kulikov A.I.¹⁴, Lakhin D.I.¹⁵, Levasheva L.A.¹⁶, Masneva L.V.¹⁷, Menshikova L.V.¹⁸, Mishina Yu.V.¹⁹, Norina S.V.²⁰, Pashkovsky Yu.N.²¹, Petrov A.V.²², Rusanov A.G.²³, Sarapulova A.V.²⁴, Svodtseva K.A.³, Semagina O.V.²⁵, Sudakova A.N.²⁶, Tkachenko S.N.²⁷, Toporkov M.M.²⁸, Tutelyan S.K.²⁹, Fadienko G.R.³⁰, Filonenko O.S.³¹, Fomina O.P.³², Chernov A.S.^{33,34}

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow; ²Regional Clinical Hospital, Yaroslavl;

³Clinical Diagnostic Center, Tula Regional Clinical Hospital, Tula; ⁴I.S. Berzon Krasnoyarsk Interdistrict Clinical Hospital Twenty, Krasnoyarsk; ⁵Regional Clinical Hospital of the Kaliningrad Region, Kaliningrad;

⁶Regional Clinical Hospital, Ryazan; ⁷Kuban State Medical University, Ministry of Health of Russia, Krasnodar;

⁸Kursk Regional Clinical Hospital, Health Committee of the Kursk Region, Kursk; ⁹Novosibirsk RZhD-Meditsina Clinical Hospital, Novosibirsk; ¹⁰City Clinical Hospital One, Chelyabinsk; ¹¹ArtraMed Diagnostic and Treatment Center, Ivanovo; ¹²N.N. Burdenko Penza Regional Clinical Hospital, Penza; ¹³Vologda Regional Clinical Hospital, Vologda; ¹⁴Regional Clinical Hospital Two, Rostov-on-Don; ¹⁵Lipetsk Regional Clinical Hospital, Lipetsk;

¹⁶Vladivostok Clinical Hospital Two, Vladivostok; ¹⁷Saint Joasaph Belgorod Regional Clinical Hospital, Belgorod;

¹⁸Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education, Branch, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Irkutsk; ¹⁹Voronezh Regional Clinical Hospital One, Voronezh; ²⁰City Clinical Polyclinic Three, Khabarovsk; ²¹Vladimir City Hospital Six, Vladimir;

²²S.I. Georgievsky Medical Academy, V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol;

²³Saratov City Clinical Hospital Nine, Saratov; ²⁴OOO «Angio Line» Medical Center, Yekaterinburg;

²⁵V.D. Seredavin Samara Regional Clinical Hospital, Samara; ²⁶Clinical Cardiology Dispensary, Omsk;

²⁷Consultative and Diagnostic Department, City Clinical Hospital Fifty-Two, Moscow Healthcare Department, Moscow; ²⁸S.M. Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg; ²⁹Research Institute of Traumatology and Orthopedics, V.I. Razumovsky Saratov State Medical University, Ministry of Health of Russia, Saratov;

³⁰Regional Clinical Hospital One, Tyumen; ³¹City Clinical Hospital Five, Ryazan; ³²Amur Regional Clinical Hospital, Blagoveshchensk; ³³Volgograd State Medical University, Ministry of Health of Russia, Volgograd; ³⁴City Clinical Emergency Hospital Twenty-Five, Volgograd

¹34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia; ²⁷, Yakovlevskaya St., Yaroslavl 150062, Russia;

³58, F. Engels St., Tula 300035, Russia; ⁴12, Instrumentalnaya St., Krasnoyarsk 660123, Russia;

⁵74 Klinicheskaya St., Build. 1, Kaliningrad 236016, Russia; ⁶3a, Internatsionalnaya St., Ryazan 390039, Russia;

⁷4, M. Sedin St., Krasnodar 350063, Russia; ⁸45a, Sumskaya St., Kursk 305007, Russia; ⁹2a, Vladimirsky Spusk, Novosibirsk 630003, Russia; ¹⁰16, Vorovsky St., Build. 2, Chelyabinsk 454092, Russia; ¹¹27, Baturin St., Ivanovo 153037, Russia; ¹²28, Lermontov St., Penza 440026, Russia; ¹³17, Lechebnaya St., Vologda 160002, Russia;

¹⁴33, First Cavalry Army St., Rostov-on-Don 344023, Russia; ¹⁵6A, Moskovskaya St., Lipetsk 398055, Russia;

¹⁶57, Russkaya St., Vladivostok 690105, Russia; ¹⁷8/9, Nekrasov St., Belgorod 308007, Russia;

¹⁸100, Yubileinyi Microdistrict, Irkutsk 664049, Russia; ¹⁹151, Moskovsky Prospect, Voronezh 394066, Russia;

²⁰34, Dikopolzsev St., Khabarovsk 680000, Russia; ²¹18, Institutskiy Small Town St., Vladimir 600901, Russia;

²²5/7, Lenin Boulevard, Simferopol 295051, Russia; ²³43B, Bolshaya Gornaya St., Saratov 410031, Russia;

²⁴56, Tchaikovsky St., Yekaterinburg 620142, Russia; ²⁵159, Tashkentskaya St., Samara 443095, Russia;

²⁶41, Lermontov St., Omsk 644024, Russia; ²⁷3, Pekhotnaya St., Build. 16, Moscow 123182, Russia;

²⁸6, Academician Lebedev St., Saint Petersburg 194044, Russia; ²⁹148, Chernyshevsky St., Saratov 410002, Russia;

³⁰55, Kotovsky St., Tyumen 625023, Russia; ³¹9, Meditsinskaya St., Ryazan 390042, Russia; ³²26, Voronkov St., Blagoveshchensk 675028, Russia; ³³1, Pavshikh Bortsov St., Volgograd 400131, Russia;

³⁴74, Zemlyachka St., Volgograd 400138, Russia

A combination of chondroitin and glucosamine is widely used in clinical practice as both a symptomatic and structure-modifying agent for the treatment of osteoarthritis (OA). The emergence of new drugs based on this combination substantially expands treatment options for OA therapy.

Objective: to evaluate the efficacy and safety of Artroflex® that is a combination of chondroitin sulfate 400 mg and glucosamine sulfate 500 mg (CS + GS) to support joint health in patients with knee and/or hip OA.

Patients and methods. When implementing an open observational research program, the results of using the CS + GS complex were assessed in 644 OA patients (74.7% women) (mean age, 58.0 ± 14.6 years) who experienced moderate/severe pain and required to continuously take non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). The CS + GS complex was prescribed in a dose of 2 capsules per day for 3 months. The investigators estimated changes in pain on movement by a 0 to 10 verbal pain scale, general health (GH) by a 0–10 visual analogue scale), the Lequesne index, the need for NSAIDs, and patient satisfaction with treatment and its tolerance.

Results and discussion. After 3-month therapy, there were decreases in pain intensity by $49.2 \pm 16.8\%$, GH scores by $45.6 \pm 18.1\%$, the Lequesne index from 9.0 [6.0; 13.0] to 5.0 [3.0; 9.0]; less than half (45.2%) of the patients still needed for NSAIDs. 82.2% of patients were satisfied or completely satisfied with treatment results; 89.6% reported good treatment tolerance.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ / ORIGINAL INVESTIGATIONS

Adverse events (apparently associated with NSAID use) were recorded in 2.2% of cases. There were no serious complications that required CS + GS treatment discontinuation or hospitalization.

Conclusion. The findings have indicated that Artroflex® used to support joint health is an effective agent that controls OA symptoms and has a good safety level.

Keywords: osteoarthritis; a combination of chondroitin sulfate and glucosamine sulfate; efficacy; safety; non-steroidal anti-inflammatory drugs.

Contact: Andrey Evgenyevich Karateev; aekarat@yandex.ru

For reference: Karateev AE, Barysheva YuV, Belokon YaV, et al. Evaluation of the efficacy and safety of a combination of chondroitin sulfate and glucosamine sulfate for knee and hip osteoarthritis in real clinical practice. Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal. 2020;14(4):82–90. DOI: 10.14412/1996-7012-2020-4-82-90

Остеоартрит (OA) привлекает все большее внимание практикующих врачей, представителей медицинской науки и организаторов здравоохранения. Это самое распространенное прогрессирующее заболевание суставов, которое является одной из главных причин формирования синдрома хронической боли, ухудшения качества жизни и потери трудоспособности в современной популяции [1–3]. По данным Минздрава России, в 2016 г. в стране зарегистрировано 4,3 млн больных OA [4], однако, как свидетельствуют результаты популяционных исследований, этот показатель значительно выше – около 13% населения, или примерно 18 млн [5]. OA вызывает страдания и инвалидизацию, а связанные с поражением скелетно-мышечной системы ограничения двигательной активности, активация симпатикоадреналовой системы, депрессия и тревожность, метаболические нарушения приводят к прогрессированию коморбидной патологии сердечно-сосудистой системы (CCC), существенно повышая риск кардиоваскулярных катастроф и преждевременной гибели пациентов [1]. Так, R.J. Cleveland и соавт. [6] в недавно опубликованном методическом обзоре показали, что клинически выраженный OA коленного сустава ассоциируется с повышением риска летального исхода в 1,6 раза по сравнению с общей популяцией.

До настоящего времени не разработана общепризнанная концепция лечения OA, которая позволила бы эффективно контролировать симптомы и замедлять прогрессирование болезни. Поэтому совершенствование уже существующих и создание новых методов лечения OA – весьма актуальная задача [1–3].

Очевидно, что при лечении OA принципиальное значение имеет комплексный подход, основанный на совместном применении лекарственных средств, немедикаментозных методов лечения, медицинской и социальной реабилитации. Такая стратегия четко обозначена современными рекомендациями, разработанными Ассоциацией ревматологов России, Международным обществом по изучению остеоартрита (Osteoarthritis Research Society International, OARSI), Американской коллегией ревматологов (American College of Rheumatology, ACR) и Европейским обществом по клиническим и экономическим аспектам остеопороза и остеоартрита (European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis, ESCEO) [7–10]. Одним из главных компонентов лечения OA, по мнению многих российских и зарубежных экспертов, следует считать длительный прием симптоматических лекарственных средств замедленного действия (symptomatic slow acting drugs for osteoarthritis, SYSADOA) – «хондропротекторов», способных подавлять катаболическое воспаление, ускорять пролиферацию и дифференцировку клеток хряща и суб-

хондральной кости, а также повышать метаболическую активность хондроцитов и остеоцитов. SYSADOA сочетают в себе обезболивающее и структурно-модифицирующее действие, при этом их важным преимуществом по сравнению с нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) и локальными инъекциями глюкокортикоидов (ГК) являются хорошая переносимость и возможность применения у больных с серьезными коморбидными заболеваниями [1, 7, 10, 11].

В российской медицинской практике наиболее широко используются SYSADOA на основе комбинации глюкозамина и хондроитина [12]. Обе эти субстанции представляют собой компоненты протеогликанов – макромолекул, составляющих основу межклеточного матрикса суставного хряща и синовиальной жидкости, определяющих их гидрофильность, вязкоэластические свойства и устойчивость к механическому стрессу. Хотя механизм фармакологического действия глюкозамина и хондроитина до конца не выяснен, предполагают, что он связан со стимуляцией синтеза эндогенных протеогликанов, подавлением активности металлопротеиназ, связыванием toll-подобных рецепторов (в частности, TLR4) и молекул адгезии (ICAM), играющих ключевую роль в развитии воспалительной реакции [13–15].

В настоящее время имеется серьезная доказательная база, основанная на серии рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), подтверждающая хороший клинический потенциал комбинации глюкозамина и хондроитина [16–18]. Эффективность и безопасность этого лекарственного средства обусловили появление на фармакологическом рынке нескольких продуктов с различным сочетанием и биохимическими вариантами глюкозамина и хондроитина. Одним из них является Артрофлекс® – комплекс хондроитина сульфата 400 мг и глюкозамина сульфата 500 мг (ХС + ГС). Для оценки клинического ответа и переносимости данного препарата была проведена многоцентровая проспективная наблюдательная программа, в которой приняли участие 35 исследователей из 30 городов Российской Федерации.

Целью исследования являлось определение эффективности и безопасности применения комплекса ХС + ГС при OA коленных (КС) и/или тазобедренных (ТБС) суставов.

Пациенты и методы. Исследуемую группу составили 644 больных (74,7% женщин и 25,3% мужчин, средний возраст 58,0±14,6 года), соответствовавших критериям включения.

Критерии включения: возраст 40–75 лет; наличие диагноза OA КС и/или ТБС по критериям ACR 1986 и 1991 гг.; рентгенологическая стадия OA I–III по Kellgren–Lawrence; наличие умеренной или выраженной боли в суставах, свя-

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ / ORIGINAL INVESTIGATIONS

занной с ОА (≥ 4 пунктов по вербальной шкале боли, ВШБ 0–10, где 0 – отсутствие боли, а 10 – максимально выраженная боль); необходимость в регулярном приеме НПВП в предшествующие 3 мес; наличие показаний для назначения комплекса ХС + ГС, по мнению лечащего врача; согласие пациента на использование комплекса ХС + ГС в соответствии с инструкцией на протяжении не менее 3 мес; информированное согласие пациента на участие в проспективной наблюдательной программе по изучению эффективности и безопасности комплекса ХС + ГС.

Критерии исключения: прием любых SYSADOA для лечения ОА менее чем за 3 мес до включения в настоящее исследование; использование ГК менее чем за 2 мес до включения в настоящее исследование; внутрисуставные введения препаратов гиалуроновой кислоты менее чем за 6 нед до включения в настоящее исследование; наличие аллергических реакций в анамнезе на препараты ХС или ГС; тяжелая функциональная недостаточность или коморбидные заболевания, препятствующие регулярным визитам пациентов для планового обследования.

Клиническая характеристика пациентов представлена в таблице. Преобладали женщины среднего и пожилого возраста с ОА КС, рентгенологической стадией II, испытывающие выраженную боль и нуждающиеся в частом использовании НПВП.

Всем пациентам был рекомендован прием Артрофлекс® по 1 капсуле 2 раза в день в течение 3 мес. Пациенты могли продолжать прием тех НПВП, которые они применяли до начала исследования в режиме «по требованию» (при сохранении умеренной/сильной боли). Использование других SYSADOA и локальных инъекций ГК не разрешалось. Состояние больных оценивали во время визитов к врачу через 1 и 3 мес после начала терапии.

Критериями эффективности терапии являлись: динамика боли при движении (оценка по ВШБ 0–10); динамика общего состояния здоровья (ОСЗ, оценка по визуальной аналоговой шкале, ВАШ 0–10); динамика алгофункционального индекса Лекена; изменение потребности в приеме НПВП; оценка удовлетворенности пациента результатами проводимой терапии (совершенно не удовлетворен, не удовлетворен, частично удовлетворен, удовлетворен, полностью удовлетворен); оценка удовлетворенности пациента степенью безопасности терапии (совершенно не удовлетворен, не удовлетворен, частично удовлетворен, удовлетворен, полностью удовлетворен). Для определения безопасности терапии комплексом ХС + ГС оценивались все нежелательные явления (НЯ), которые возникали в течение 3-месячного лечебного курса.

Полученные данные вносили в специальную анонимную исследовательскую карту. На основании результатов исследования была создана единая электронная база данных. Для статистического анализа использовали программу

Клиническая характеристика пациентов
Clinical characteristics of patients

Параметр	Значение
Женщины/мужчины, %	74,7/25,3
Средний возраст, годы (M \pm σ)	58,0 \pm 14,6
Локализация ОА, %:	
КС	68,2
ТБС	21,4
КС + ТБС	10,4
Рентгенологическая стадия ОА (Kellgren–Lawrence), %:	
I	13,0
II	67,0
III	20,0
Частота приема НПВП за последние 3 мес:	
>3 раз в неделю	68,0
3 раза в неделю	22,5
≤3–5 раз в месяц	9,5
Выраженность боли при ходьбе, ВШБ 0–10, M \pm σ	5,9 \pm 1,4
Оценка общего состояния здоровья, ВАШ 0–10, M \pm σ	5,7 \pm 1,2
Индекс Лекена, Me [25-й; 75-й перцентили]	9,0 [6,0; 13,0]

Stat&docs. Количественные показатели представлены в виде M \pm σ, при отсутствии нормального распределения признака – в виде медианы (Me), 25-го и 75-го перцентилей, качественные параметры – в виде процентного отношения. При сравнении количественных значений применяли тест Фридмана и критерий Уилкоксона с использованием поправки Бонферрони. Различия считали значимыми при p<0,05.

Результаты. Все пациенты завершили полный курс наблюдения, не было эпизодов выбывания из программы вследствие неэффективности или непереносимости комплекса Артрофлекс®.

На фоне применения комплекса ХС + ГС у подавляющего большинства пациентов отмечались существенное уменьшение боли и улучшение общего самочувствия. Так, ко 2-му визиту (через 1 мес) уровень боли и оценка ОСЗ улучшились в среднем на 20,3 \pm 7,4 и 24,6 \pm 8,3%, через 3 мес – на 49,2 \pm 16,8 и 45,6 \pm 18,1% (во всех случаях различие с исходным уровнем было статистически значимым; p<0,001; рис. 1).

Хорошее влияние комплекса ХС + ГС на состояние пациентов, в том числе на функциональный статус, демонстрирует отчетливая положительная динамика индекса Лекена. Если исходно его значение соответствовало выраженной тяжести ОА, то через 3 мес – лишь умеренной (через 1 и 3 мес различие с исходным уровнем было статистически значимым; p<0,001; рис. 2).

Улучшение состояния больных привело к существенному уменьшению потребности в НПВП. Если исходно все участники исследования были вынуждены использовать эти препараты, то через 3 мес терапии комплексом Артрофлекс® более половины из них уже не нуждались в дополнительных анальгетических средствах (рис. 3).

К концу периода наблюдения подавляющее большинство пациентов дали высокую оценку как эффективности, так и переносимости комплекса ХС + ГС, отметив, что они полностью удовлетворены или удовлетворены результатами лечения (рис. 4).

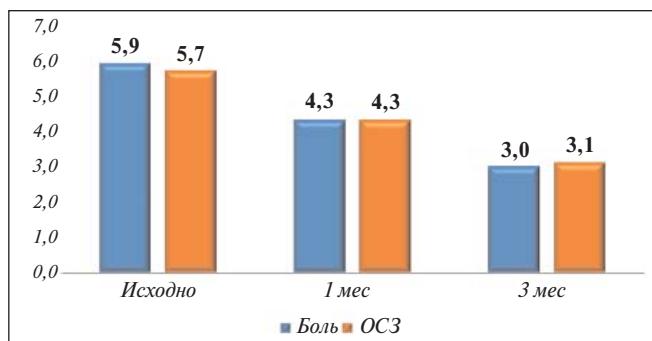


Рис. 1. Динамика выраженности боли при движении (по ВШБ) и оценка ОСЗ (по ВАШ) на фоне терапии комплексом ХС + ГС ($p<0,001$), баллы

Fig. 1. Changes in the intensity of pain on movement (according to VPS) and a GH estimate (according to the VAS) during therapy with the CS + GS complex ($p<0.001$), scores
(VPS – verbal pain scale; VAS – visual analogue scale)

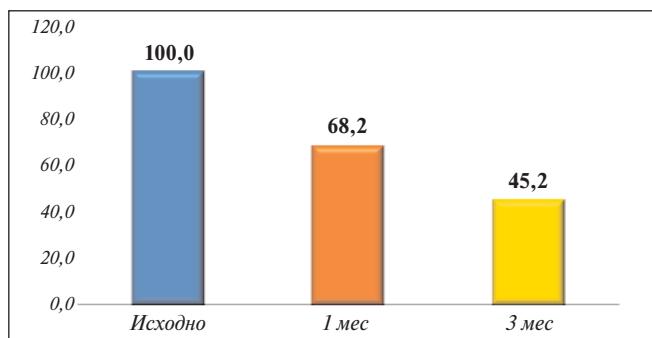


Рис. 3. Снижение потребности в приеме НПВП на фоне терапии комплексом ХС + ГС, %

Fig. 3. Reducing the need for NSAIDs during therapy with the CS + GS complex, %

В ходе исследования не отмечено серьезных НЯ, потребовавших прерывания терапии. Лишь у 14 пациентов, которые сообщили, что не удовлетворены переносимостью терапии, зафиксированы умеренно выраженные НЯ: 10 эпизодов боли в эпигастрине и диспепсии, 4 случая артериальной гипертензии. Все эти пациенты принимали НПВП, поэтому НЯ, по-видимому, были связаны с использованием данных препаратов. НЯ были купированы путем назначения ингибиторов протонной помпы, антацидов, коррекции антигипертензивной терапии.

Обсуждение. Согласно полученным данным, комплекс ХС + ГС представляет собой действенное средство для контроля основных симптомов ОА, обладающее хорошим профилем безопасности. Через 3 мес терапии у большинства пациентов отмечались существенное (почти в 2 раза) уменьшение интенсивности суставной боли и улучшение общего самочувствия, значительная положительная динамика индекса Лекена, которая отражает, помимо уменьшения боли и скованности, выраженное ослабление функциональных нарушений. Четким подтверждением хорошего результата терапии комплексом ХС + ГС стало уменьшение потребности в приеме НПВП – через 3 мес от них смогли отказаться 54,8% больных. Также важно отметить, что подавляющее большинство пациентов к концу наблюдения сообщили,

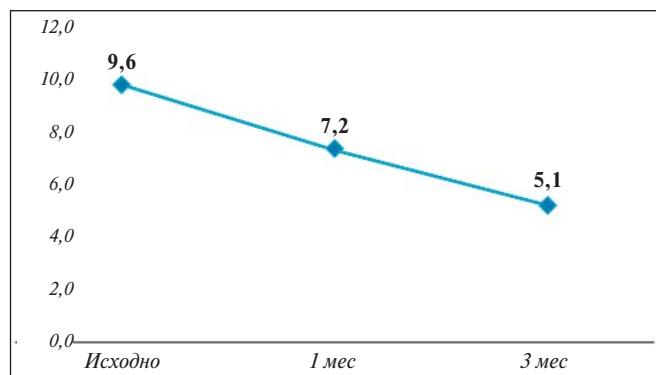


Рис. 2. Динамика индекса Лекена на фоне терапии комплексом ХС + ГС (средние значения, M; $p<0,001$)

Fig. 2. Changes in Lequesne index during therapy with the CS + GS complex (mean values; M; $p<0.001$)

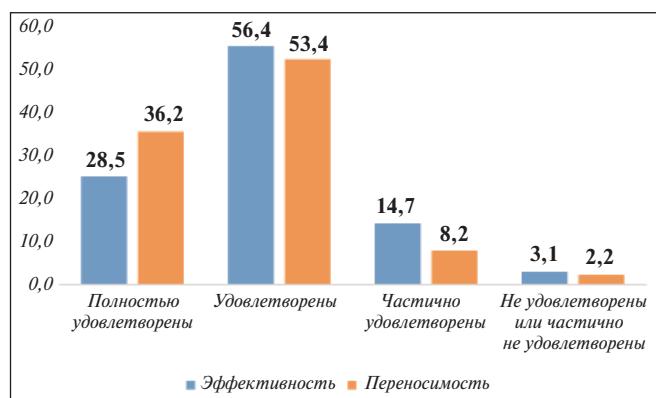


Рис. 4. Удовлетворенность пациентов эффективностью и переносимостью терапии комплексом ХС + ГС (через 3 мес), %

Fig. 4. Patient satisfaction with the efficiency and tolerability of therapy with the CS + GS complex (after 3 months), %

что довольны (полностью удовлетворены или удовлетворены) как эффективностью, так и переносимостью лечения.

Результаты настоящего исследования подтверждают данные об эффективности комбинации хондроитина и глюкозамина при ОА, полученные ранее другими авторами [16–18]. Так, доказательством симптоматического действия данной комбинации стало известное исследование GAIT, в котором 1538 больных ОА в течение 6 мес получали хондроитин и глюкозамин в качестве монотерапии или в сочетании, а также целекоксиб и плацебо. При анализе результатов исследования зафиксировано, что у больных, исходно имевших выраженную боль, сочетанное использование хондроитина и глюкозамина обеспечило наилучший результат. Так, уменьшение боли на 20% отмечено у 79,2% больных, получавших комбинацию хондроитина и глюкозамина; у 65,7% больных, которым назначали только глюкозамин; у 61,4% использовавших только хондроитин; у 69,4% принимавших целекоксиб и у 54,3% – плацебо. Статистически значимое различие между активной терапией и плацебо установлено лишь для комбинации хондроитина и глюкозамина ($p=0,02$) [19].

Эффективность комбинации глюкозамина и хондроитина также была подтверждена в ходе 6-месячного РКИ MOVES, участниками которого стали 606 пациентов из Франции, Германии, Польши и Испании. Активным контро-

лем для комбинированного SYSADOA служил целекоксиб в дозе 200 мг/сут. В конце периода наблюдения динамика индекса WOMAC у получавших SYSADOA и НПВП, не различалась: так, WOMAC боль снизился на фоне приема этих препаратов на 50%, WOMAC скованность – на 46,9 и 49,2%, WOMAC функция – на 45,5 и 46,4% [20]. Таким образом, комбинация глюкозамина и хондроитина не уступала по обезболивающему и противовоспалительному потенциалу НПВП.

Большой интерес вызывает РКИ, в котором в течение 2 лет оценивали влияние хондроитина, глюкозамина, их комбинации и плацебо на прогрессирование ОА КС (n=605) [21]. Хотя симптоматическое действие сочетанного приема хондроитина и глюкозамина не отличалось от эффекта плацебо, тем не менее, эта комбинация по сравнению с контролем статистически значимо замедляла сужение суставной щели ($p=0,046$). Ни хондроитин, ни глюкозамин по отдельности не демонстрировали такого эффекта.

Данные о терапевтическом потенциале комбинации хондроитина и глюкозамина были суммированы Х. Zhu и соавт. [22] в метаанализе 61 РКИ, в которых оценивалась эффективность этих препаратов в качестве монотерапии или в сочетании по сравнению с целекоксибом и парацетамолом. Так, динамика боли (по стандартизированному отению средних значений, ВАШ 10 см) была наибольшей при использовании целекоксиба: -0,80 (95% доверительный интервал, ДИ от -0,95 до -0,63) и комбинации хондроитина и глюкозамина: -0,58 (95% ДИ от -0,98 до -0,18). Этот показатель составил для монотерапии глюкозамином -0,33 (95% ДИ от -0,60 до -0,10), хондроитином -0,53 (95% ДИ от -0,83 до -0,28), парацетамолом -0,35 (95% ДИ от -0,65 до -0,05).

В нашей стране была проведена длительная серия работ, в которых доказывалась целесообразность применения SYSADOA на основе комбинации хондроитина и глюкозамина при ОА [23–28]. Многие российские эксперты отмечают, что совместное использование этих препаратов при ОА обеспечивает хорошее симптоматическое и структурно-модифицирующее действие. Кроме того, особое значение придается снижению потребности в НПВП, учитывая, что они могут вызывать серьезные НЯ со стороны желудочно-кишечного тракта и ССС, представляющие серьезную угрозу для пожилых пациентов с ОА, обычно имеющих множественные коморбидные заболевания. При этом необходимо отметить один из главных результатов настоящего исследования – подтверждение низкой частоты НЯ при использовании комбинации ХС + ГС. Представляется, что удовлетворенность подавляющего большинства пациентов переносимостью лечения во многом определяется возможностью сократить дозу или вовсе отказаться от приема НПВП. Как было указано выше, низкая частота лекарственных осложнений, характерная для SYSADOA, является их важнейшим достоинством [15, 22].

Заключение. Конечно, интерпретация данных настоящего исследования имеет определенные ограничения, связанные с его открытым наблюдательным характером и отсутствием контрольной группы. Тем не менее однозначно положительные результаты исследования позволяют сделать вывод о целесообразности применения комплекса Артрофлекс® в реальной клинической практике как эффективного и безопасного средства для лечения ОА.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Алексеева ЛИ, Таскина ЕА, Кашеварова НГ. Остеоартрит: эпидемиология, классификация, факторы риска и прогрессирования, клиника, диагностика, лечение. Современная ревматология. 2019;13(2):9-21. [Alekseeva LI, Taskina EA, Kashevarova NG. Osteoarthritis: epidemiology, classification, risk factors, and progression, clinical presentation, diagnosis, and treatment. *Sovremen-naya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2019;13(2):9-21. (In Russ.).]. doi: 10.14412/1996-7012-2019-2-9-21
2. Grässel S, Muschter D. Recent advances in the treatment of osteoarthritis. *F1000Res*. 2020 May 4;9:F1000 Faculty Rev-325. doi: 10.12688/f1000research.22115.1. eCollection 2020.
3. Driban JB, Harkey MS, Barbe MF, et al. Risk factors and the natural history of accelerated knee osteoarthritis: a narrative review. *BMC Musculoskelet Disord*. 2020 May 29; 21(1):332. doi: 10.1186/s12891-020-03367-2.
4. Балабанова РМ, Дубинина ТВ, Демина АБ, Кричевская ОА. Заболеваемость болезнями костно-мышечной системы в Российской Федерации за 2015–2016 гг. Научно-практическая ревматология. 2018; 56(1):15-21. [Balabanova RM, Dubinina TV, Demina AB, Krichevskaya OA. Incidence of diseases of the musculoskeletal system in the Russian
- Federation for 2015–2016. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2018;56(1):15-21. (In Russ.).]
5. Галушки ЕА, Насонов ЕЛ. Распространенность ревматических заболеваний в России. Альманах клинической медицины. 2018;46(1):32-9. [Galushko EA, Nasonov EL. Prevalence of rheumatic diseases in Russia. *Al'manakh klinicheskoi meditsiny*. 2018;46(1):32-9. (In Russ.).]
6. 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.
7. Насонов ЕЛ, редактор. Российские клинические рекомендации. Ревматология. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2017. 446 с. [Nasonov EL, editor. *Rossiiskie klinicheskie rekomendatsii. Revmatologiya* [Russian clinical guidelines. Rheumatology]. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. 446 p.].
8. Bannuru RR, Osani MC, Vaysbrot EE, et al. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee, hip, and polyarticular osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2019 Jul 3. pii: S1063-4584(19)31116-1. doi: 10.1016/j.joca.2019.06.011.
9. 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 Rheumatol*. 2020 Feb;72(2):220-33. doi: 10.1002/art.41142. Epub 2020 Jan 6.
10. Bruyere O, Honvo G, Veronese N, et al. An updated algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO). *Semin Arthritis Rheum*. 2019 Dec;49(3): 337-50. doi: 10.1016/j.semarthrit.2019.04.008. Epub 2019 Apr 30.
11. Bruyere O, Cooper C, Al-Daghri NM, et al. Inappropriate claims from non-equivalent medications in osteoarthritis: a position paper endorsed by the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO). *Aging Clin Exp Res*. 2018 Feb;30(2):111-17. doi: 10.1007/s40520-017-0861-1. Epub 2017 Nov 24.
12. Алексеева ЛИ. Препараты замедленного действия в лечении остеоартроза. Остеопороз и остеопатии. 2012;(1):29-32. [Alekseeva LI. Delayed-action drugs in the treatment of osteoarthritis. *Osteoporoz i osteopati*. 2012;(1):29-32. (In Russ.).].
13. Henrotin Y, Marty M, Mobasher A. What is the current status of chondroitin sul-

- fate and glucosamine for the treatment of knee osteoarthritis? *Maturitas*. 2014 Jul;78(3):184-7. doi: 10.1016/j.maturitas.2014.04.015. Epub 2014 May 1.
14. 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.
15. Чичасова НВ. Клиническое обоснование применения различных форм препарата Терафлекс при остеоартрозе. Современная ревматология. 2010;4(4):59-64. [Chichasova NV. Clinical rationale for the use of various teraflex formulations in osteoarthritis. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2010;4(4):59-64. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2010-639
16. DiNubile N. Glucosamine and Chondroitin Sulfate: What Has Been Learned Since the Glucosamine/chondroitin Arthritis Intervention Trial. *Orthopedics*. 2018 Jul 1; 41(4):200-07. doi: 10.3928/01477447-20180511-06. Epub 2018 May 18.
17. Lomonte ABV, Mendonca JA, de Castro Branda G, Castro ML. Multicenter, randomized, double-blind clinical trial to evaluate efficacy and safety of combined glucosamine sulfate and chondroitin sulfate capsules for treating knee osteoarthritis. *Adv Rheumatol*. 2018 Dec 5;58(1):41. doi: 10.1186/s42358-018-0041-9.
18. Provenza JR, Shinjo SK, Silva JM, et al. Combined glucosamine and chondroitin sulfate, once or three times daily, provides clinically relevant analgesia in knee osteoarthritis. *Clin Rheumatol*. 2015 Aug;34(8):1455-62. doi: 10.1007/s10067-014-2757-1. Epub 2014 Aug 3.
19. 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.
20. Hochberg MC, Martel-Pelletier J, Monfort J, et al. Combined chondroitin sulfate and glucosamine for painful knee osteoarthritis: a multicentre, randomised, double-blind, non-inferiority trial versus celecoxib. *Ann Rheum Dis*. 2016 Jan;75(1):37-44. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206792. Epub 2015 Jan 14.
21. Fransen M, Agaliotis M, Nairn L, et al. Glucosamine and chondroitin for knee osteoarthritis: a double-blind randomised placebo-controlled clinical trial evaluating single and combination regimens. *Ann Rheum Dis*. 2015 May;74(5):851-8. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203954. Epub 2014 Jan 6.
22. Zhu X, Sang L, Wu D, Rong J, Jiang L. Effectiveness and safety of glucosamine and chondroitin for the treatment of osteoarthritis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Orthop Surg Res*. 2018 Jul 6;13(1):170. doi: 10.1186/s13018-018-0871-5.
23. Алексеева ЛИ. Комбинированные препараты в лечении остеоартроза. Эффективность препарата Терафлекс. Медицинский Совет. 2013;(4):100-5. [Alekseeva LI. Combined drugs in the treatment of osteoarthritis. The effectiveness of teraflex. *Meditinskii Sovet*. 2013;(4):100-5. (In Russ.)].
24. Алексеева ЛИ, Шарапова ЕП. Применение препаратов Артра МСМ форте и Артра при остеоартрозе и болях в спине. Медицинский Совет. 2017;(10):96-101. [Alekseeva LI, Sharapova EP. Use of Arthra MSM Forte and Arthra for osteoarthritis and back pain. *Meditinskii Sovet*. 2017;(10):96-101. (In Russ.)].
25. Бадокин ВВ. Синергетическое и аддитивное действие хондроитина сульфата и глюкозамина в стимуляции хрящевой ткани при остеоартрозе. Эффективная фармакотерапия, 2013;(38):68-75. [Badokin VV. Synergistic and additive effects of chondroitin sulfate and glucosamine in the stimulation of cartilage in osteoarthritis. *Effektivnaya farmakoterapiya*, 2013;(38):68-75. (In Russ.)].
26. Ребров АП, Романова ИА, Гайдукова ИЗ. Кардиоваскулярная безопасность и эффективность комбинированного медленнодействующего симптоматического препарата глюкозамина и хондроитина сульфата у больных гонартрозом. Современная ревматология. 2016;10(2):37-42. [Rebrov AP, Romanova IA, Gaidukova IZ. Cardiovascular safety and efficacy of the combined symptomatic slow-acting drug glucosamine and chondroitin sulfate in patients with gonarthrosis. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2016;10(2):37-42. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2016-2-37-42
27. Каратеев АЕ, Лила 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.)]. doi: 10/14412/1996-7012-2018-1-33-40
28. Дыдыкина ИС, Коваленко ПС, Коваленко АА. Многолетний опыт применения комбинации глюкозамина и хондроитина в клинической практике. Медицинский совет. 2020;(8):113-9. [Dydykina IS, Kovalenko PS, Kovalenko AA. Many years of experience in using a combination of glucosamine and chondroitin in clinical practice. *Meditinskii sovet*. 2020;(8):113-9. (In Russ.)].

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

28.09.2020/1.11.2020/3.11.2020

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья спонсируется компанией «Сан Фарма». Спонсор участвовал в разработке проекта исследования и поддержке исследовательской программы, а также принятия решения о представлении статьи для публикации. Конфликт интересов не повлиял на результаты исследования.

Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The paper has been sponsored by SUN PHARMA company. The sponsor has participated in the development of the investigation project and supported the investigation program, as well as in the decision to submit the article for publication. The conflict of interest has not affected the results of the investigation.

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

Каратеев А.Е. <https://orcid.org/0000-0002-1391-0711>
Барышева Ю.В. <https://orcid.org/0000-0001-9462-5199>
Белоконь Я.В. <https://orcid.org/0000-0001-9799-5398>
Большакова Т.Ю. <https://orcid.org/0000-0001-9653-6026>
Грабовецкая Ю.Ю. <https://orcid.org/0000-0003-1758-3065>
Долженкова Е.А. <https://orcid.org/0000-0002-4992-7953>
Елисеева Л.Н. <https://orcid.org/0000-0002-5275-3261>
Ершова О.Б. <https://orcid.org/0000-0002-4120-6836>
Чернова И.Ю. <https://orcid.org/0000-0003-0253-8325>
Исаканова А.О. <https://orcid.org/0000-0001-8495-1169>
Кирпикова М.Н. <https://orcid.org/0000-0003-2709-6789>
Комаров В.Т. <https://orcid.org/0000-0003-0577-7954>
Крюкова Е.В. <https://orcid.org/0000-0002-7468-3540>
Куликов А.И. <https://orcid.org/0000-0002-5259-1266>
Лахин Д.И. <https://orcid.org/0000-0003-3369-5649>
Левашева Л.А. <https://orcid.org/0000-0002-3129-7770>
Маснева Л.В. <https://orcid.org/0000-0002-2811-2130>
Меньшикова Л.В. <https://orcid.org/0000-0002-1525-2003>
Мишина Ю.В. <https://orcid.org/0000-0002-5584-9613>
Норина С.В. <https://orcid.org/0000-0002-6057-8272>
Пашковский Ю.Н. <https://orcid.org/0000-0002-6051-9846>
Петров А.В. <https://orcid.org/0000-0002-6398-2545>
Русанов А.Г. <https://orcid.org/0000-0003-1134-7934>
Сарапулова А.В. <https://orcid.org/0000-0002-3616-2365>
Сводцева К.А. <https://orcid.org/0000-0002-9689-2618>
Семагина О.В. <https://orcid.org/0000-0002-4184-8134>
Судакова А.Н. <https://orcid.org/0000-0002-3084-4605>
Ткаченко С.Н. <https://orcid.org/0000-0001-9124-8770>
Топорков М.М. <https://orcid.org/0000-0002-7417-7509>
Тутельян С.К. <https://orcid.org/0000-0002-7417-7509>
Фадиенко Г.Р. <https://orcid.org/0000-0002-7079-8113>
Филоненко О.С. <https://orcid.org/0000-0002-5128-0175>
Фомина О.П. <https://orcid.org/0000-0002-8067-6603>
Чернов А.С. <https://orcid.org/0000-0002-5533-6877>

Трансплантация аутологичных гемопоэтических стволовых клеток в лечении системной склеродермии. Часть 1. Клинические аспекты

Овсянникова О.Б.¹, Ананьева Л.П.¹, Конева О.А.¹, Гарзанова Л.А.¹,
Шаяхметова Р.У.¹, Десинова О.В.¹, Старовойтова М.Н.¹, Лила А.М.^{1,2}

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

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

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

Диффузная кожная форма системной склеродермии (ССД), отличающаяся острым быстро прогрессирующим течением и тяжелым поражением внутренних органов, имеет неблагоприятный прогноз, а лечение этого нередко фатального варианта болезни разработано недостаточно. Представлен обзор современных данных о методике проведения аутотрансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК), этапах трансплантации и режимах кондиционирования у больных ССД. Приведены характеристики исследований, посвященных ауто-ТГСК, выполненных с 2005 по 2016 г. Описаны критерии включения и исключения, использованные в этих исследованиях, и сопоставлены их исходы. Отдельно проанализированы результаты трех рандомизированных контролируемых исследований, касающихся ауто-ТГСК.

Полученные данные подтверждают, что в настоящее время ауто-ТГСК более эффективна, чем стандартная иммуносупрессивная терапия. Ауто-ТГСК дает лучшие результаты, которые могут обеспечить более благоприятный долгосрочный прогноз при ССД, она способна предупреждать ухудшение органных поражений, улучшать кожный счет и легочную функцию. Наиболее перспективным для ауто-ТГСК можно отнести пациентов с ранней, диффузной формой ССД быстро прогрессирующего течения, с факторами неблагоприятного прогноза в первые 4–5 лет болезни до развития функциональной недостаточности жизненно важных органов.

Ключевые слова: системная склеродермия; аутотрансплантация гемопоэтических стволовых клеток; гемопоэтические стволовые клетки; терапия; трансплантация.

Контакты: Ольга Борисовна Овсянникова; sorry_84@mail.ru

Для ссылки: Овсянникова ОВ, Ананьева LP, Конева OA и др. Трансплантация аутологичных гемопоэтических стволовых клеток в лечении системной склеродермии. Часть 1. Клинические аспекты. Современная ревматология. 2020;14(4):91–97. DOI: 10.14412/1996-7012-2020-4-91-97

Autologous hematopoietic stem cell transplantation in the treatment of systemic sclerosis.

Part 1. Clinical aspects

**Ovsyannikova O.B.¹, Ananyeva L.P.¹, Koneva O.A.¹, Garzanova L.A.¹, Shayakhmetova R.U.¹,
Desinova O.V.¹, Starovoitova M.N.¹, Lila A.M.^{1,2}**

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

¹34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia; ²1/2, Barrikadnaya St., Build. 1, Moscow 125993, Russia

Diffuse cutaneous systemic sclerosis (SSc) characterized by an acute, rapidly progressive course and severe damage to the internal organs has an unfavorable prognosis, while the treatment of this often fatal type of the disease has not been sufficiently developed. This paper reviews an update on an autologous hematopoietic stem cell transplantation (auto-HSCT) procedure, transplantation stages, and conditioning modes in patients with SSc. It presents the characteristics of auto-HSCT studies conducted in 2005 to 2016. The inclusion and exclusion criteria used in these studies are described and their outcomes compared. The results of three randomized controlled trials concerning auto-HSCT are analyzed separately.

These findings confirm that auto-HSCT is currently more effective than standard immunosuppressive therapy. Auto-HSCT produces better results that can provide a more favorable long-term prognosis of SSc; it can prevent worsening of organ damages and improve skin scores and lung function. Patients with early diffuse SSc, a rapidly progressive course, and poor prognostic factors in the first 4–5 years of the disease before the development of functional insufficiency of the vital organs can be considered most promising for auto-HSCT.

Keywords: systemic sclerosis; hematopoietic stem cell autotransplantation; hematopoietic stem cells; therapy; transplantation.

Contact: Olga Borisovna Ovsyannikova; sorry_84@mail.ru

For reference: Ovsyannikova OB, Ananyeva LP, Koneva OA, et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation in the treatment of systemic sclerosis. Part 1. Clinical aspects. Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal. 2020;14(4):91–97. DOI: 10.14412/1996-7012-2020-4-91-97

Прогрессирующий системный склероз, или системная склеродермия (ССД, М34.0), – аутоиммунное заболевание со сложным патогенезом, в основе которого лежат иммунные нарушения, микроангиопатия, избыточное фиброзирование кожи и внутренних органов [1]. ССД отличается полиморфизмом клинических проявлений и вариантов течения, имеющих различные исходы. Основным патофизиологическим процессом при ССД является активация эндотелиальных и иммунных клеток, приводящая к пролиферации фибробластов с избыточной продукцией внеклеточного матрикса [2]. Несмотря на определенные успехи в лечении, смертность при ССД остается наиболее высокой среди всех системных заболеваний соединительной ткани, а средняя продолжительность жизни после начала болезни составляет 11 лет [3]. Выбор препаратов для лечения интерстициального поражения легких (ИПЛ), ассоциированного с ССД, в настоящее время очень ограничен [4]. Диффузная кожная форма, отличающаяся острым быстро прогрессирующим течением и тяжелым поражением внутренних органов, имеет неблагоприятный прогноз, а лечение этого нередко фатального варианта болезни разработано недостаточно [5].

Трансплантация аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) относится к потенциально эффективным методам лечения рефрактерных аутоиммунных заболеваний, включая ССД. Механизм действия ауто-ТГСК при ССД не до конца изучен. Полагают, что в основе ее эффекта лежит подавление аберрантных аутоиммунных клеток с последующим восстановлением нормальной функции иммунной системы [6]. В частности, после ауто-ТГСК происходит увеличение числа наивных В-клеток и В-регуляторных клеток, снижение количества В-клеток памяти и повышение уровня интерлейкина 10. Эти изменения отражают позитивные сдвиги в иммунорегуляторных механизмах, предполагая возможность восстановления толерантности, клинического улучшения или даже ремиссии заболевания.

Начиная с 1997 г. опубликовано около 300 работ, посвященных данной проблеме, в том числе результаты рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), на основании которых этот метод недавно был включен в клинические рекомендации ACR/EULAR (American College of Rheumatology / European League Against Rheumatism) по лечению ССД [7]. Несмотря на существенные успехи при ис-

пользовании ауто-ТГСК, остается ряд нерешенных научных и практических вопросов, требующих изучения [8]:

1. Нужно ли назначать ауто-ТГСК как терапию первой линии у пациентов высокого риска или лучше зарезервировать этот метод на случай неэффективности рутинной иммуносупрессии, включая внутривенное (в/в) введение циклофосфамида (ЦФ). И если рассматривать ауто-ТГСК как лечение второй линии, то на основании каких критерий следует активизировать терапию иммуносупрессорами и переходить к ауто-ТГСК?

2. Как оптимизировать отбор пациентов для ауто-ТГСК, чтобы включать тех, кто имеет большие шансы на хороший ответ, и исключать тех, у кого мало таких шансов? Необходимы более специфичные и валидированные критерии отбора для этой терапии.

3. Есть ли «окно возможностей» для перезагрузки иммунной системы?

4. Как потенциально соответствующим критериям отбора пациентам можно в течение короткого времени провести ауто-ТГСК? В настоящее время ауто-ТГСК осуществляется лишь в небольшом числе опытных центров, и механизм маршрутизации пациентов в большинстве стран не разработан.

Технология ауто-ТГСК

Сегодня накоплен большой опыт проведения высокодозной химиотерапии с последующей ауто-ТГСК. При ауто-ТГСК используют стволовые кроветворные клетки (СКК) с целью перезагрузки, или «репрограммирования», иммунной системы. Для этого сначала применяют большие дозы цитостатиков или проводят общее рентгеновское облучение, что вызывает гипоплазию или аплазию нормального гемопоэза и клеток иммунной системы. Затем вводят заранее заготовленные собственные СКК, обеспечивающие восстановление кроветворения и клеток иммунной системы. Процедура трансплантации включает три этапа. Первый этап является фазой мобилизации СКК из костного мозга в периферическую кровь путем праймирования с последующим сбором мобилизованных стволовых клеток. Второй этап – кондиционирование и третий – введение выделенных ранее аутологичных СКК (CD34+). Процесс проведения ауто-ТГСК представлен в табл. 1.

Протоколы мобилизации стволовых клеток включают в себя использование ЦФ (2–4 г/м²) в комбинации с грануло-

Таблица 1. Схема процедуры ауто-ТГСК [9]
Table 1. A scheme for the auto-HSCT procedure [9]

Этап	Содержание этапа
Мобилизация	Мобилизация CD34-гемопоэтических СКК из периферической крови с помощью ЦФ и Г-КСФ
Сбор СКК	Сбор и криорезервация стволовых клеток с помощью лейкофереза. СКК хранятся до тех пор, пока пациент не будет готов для реинфузии
Режим кондиционирования	Пациенты проходят режим кондиционирования (химиотерапия или химио- и радиотерапия), который приводит к частичному (немиелоаблативный режим) или полному (миелоаблативный режим) подавлению клеток костного мозга
Введение СКК	Полученные СКК вводятся обратно пациенту
Фаза панцитопении	Пациенты с панцитопенией требуют особого ухода в период восстановления функции костного мозга, который занимает около 2 нед после реинфузии
Фаза восстановления	Панцитопения разрешается примерно на 14-й день, но полное восстановление иммунной системы происходит в течение нескольких месяцев

Таблица 2. Характеристика исследований, посвященных ауто-ТГСК при ССД

Table 2. Characteristics of auto-HSCT studies in SSc

Авторы, дизайн исследования	Центры, число пациентов	Период проведения исследования и длительность проспективного наблюдения	Режим кондиционирования
J.M. van Laar и соавт., 2014 [20], РКИ ASTIS	28 центров в Европе и 1 в Канаде, n=156 (79/77)*	Март 2001 г. – октябрь 2009 г., 7 лет	Немиелоаблативный
R.K. Burt и соавт., 2011 [21], РКИ ASSIST	Одноцентровое, США, n=19 (10/9)*	Январь 2006 г. – ноябрь 2009 г., 5 лет	Немиелоаблативный
J.C. Henes и соавт., 2014 [23], ретроспективное	Одноцентровое, Германия, n=6	Декабрь 2008 г. – май 2012 г., 1 год	Немиелоаблативный
R.K. Burt и соавт., 2013 [24], ретроспективное	Мультицентровое, США, Бразилия, n=90	Ноябрь 2001 г. – июнь 2011 г., 5 лет	Немиелоаблативный
J.C. Henes и соавт., 2012 [25], ретроспективное	Одноцентровое, Германия, n=26	Ноябрь 1997 г. – октябрь 2009 г., 3 года	Немиелоаблативный
D. Farge и соавт., 2010 [22], ретроспективное	172 центра в Европе, n=175	С 1996 по 2007 г., 5 лет	Миелоаблативный, немиелоаблативный
M.C. Vonk и соавт., 2008 [26], ретроспективное	Мультицентровое, Дания, Франция, n=26	Март 1998 г. – май 2004 г., 7 лет	Немиелоаблативный
R.A. Nash и соавт., 2007 [27], ретроспективное	5 центров в США, n=34	Июль 1997 г. – март 2005 г., 8 лет	Миелоаблативный
Y. Oyama и соавт., 2007 [28], ретроспективное	Одноцентровое, США, n=10	3 года	Немиелоаблативный

*Ауто-ТГСК/контрольная группа.

* Auto-HSCT/control group.

цитарным колониестимулирующим фактором (Г-КСФ). Мобилизованные СКК затем собирают с помощью лейкофереза с отбором или без отбора CD34+ перед криорезервацией. Перед трансплантацией пациент проходит один из режимов кондиционирования. В настоящее время используют два режима кондиционирования: немиелоаблативный и миелоаблативный.

Режимы кондиционирования

Целью немиелоаблативного режима является максимальное подавление иммунной системы без разрушения компартмента (депо) СКК. Так как костный мозг подавлен не полностью, проводимое лечение в данном режиме более безопасно и, соответственно, восстановление пациентов происходит быстрее. Миелоаблативный режим – более тяжелый вариант лечения. Суть миелоаблации заключается в полном облучении тела и/или химиотерапии в дозах, которые исключают самостоятельное восстановление клеток кроветворения. Данный режим разработан для практически полного подавления как аутоактивных лимфоцитов, так и костного мозга. Эти режимы схожи между собой тем, что подавляют лимфоциты, играющие ключевую роль в развитии аутоиммунного заболевания. Однако текущие данные поддерживают концепцию, что режим немиелоаблативной ауто-ТГСК обеспечивает более высокий уровень выживаемости

и лучше переносится пациентами по сравнению с миелоаблативным режимом [10]. Также хорошо известно, что при гематологических заболеваниях на фоне полного облучения тела развивались вторичные миелодиспазии, острый миелоидный лейкоз и солидные опухоли, причем даже через много лет после лечения [11, 12]. Однако имеющиеся данные не позволяют однозначно определить, какой из этих двух режимов лучше, поэтому нужны дальнейшие исследования.

В настоящее время существует несколько исследований, которые анализируют особенности и исходы режимов мобилизации СКК у пациентов с аутоиммунными заболеваниями, в том числе с ССД. Так, использование только Г-КСФ часто ассоциировалось с обострением основного заболевания, в то время как комбинация с ЦФ позволяла уменьшить не только частоту обострений основного заболевания во время трансплантации, но и количество аутоактивных Т-лимфоцитов в трансплантате [13–16].

Результаты клинических исследований

Ауто-ТГСК применяется для лечения ССД с неблагоприятным прогнозом, начиная с середины 90-х годов XX в. Основанием для этого послужили результаты клинических и экспериментальных исследований ауто-ТГСК при некоторых аутоиммунных заболеваниях [17, 18]. В России один

Таблица 3. Критерии включения и исключения для исследований по ауто-ТГСК при ССД

Table 3. Inclusion and exclusion criteria for auto-HSCT studies in SSc

Авторы	Критерии включения	Критерии исключения
J.M. van Laar и соавт., 2014 [20]	Возраст 18–65 лет; диффузная форма ССД, КС ≥ 15 ; длительность заболевания ≤ 4 лет; признаки заболевания сердца, легких и почек	Терминальная стадия поражения внутренних органов, тяжелая легочная гипертензия (СДЛА по данным ЭхоКГ >50 мм рт. ст), тяжелые коморбидные заболевания, предшествующее лечение ЦФ (>5 г в/в или >2 мг/кг массы тела <i>per os</i> в течение 3 мес)
R.K. Burt и соавт., 2011 [21]	Возраст <60 лет, диффузная ССД, КС >14 , поражение внутренних органов*, пациентов с КС <14 включали в исследование при наличии сопутствующей легочной патологии	Предшествующее лечение ЦФ >6 г в/в, ЖЕЛ $<45\%$ должной, ФВЛЖ $<40\%$, длительность заболевания >4 лет, положительный тест на гепатит С или В, почечная недостаточность (уровень креатинина >177 ммоль/л), беременность, СДЛА по данным ЭхоКГ >40 мм рт. ст. или СДЛА по данным катетеризации >25 мм рт. ст.
J.C. Henes и соавт., 2014 [23]	Последовательно поступившие пациенты с ССД с предшествующим поражением сердца	Не указано
R.K. Burt и соавт., 2013 [24]	Диффузная ССД, КС ≥ 15 и поражение внутренних органов**, пациентов с КС <14 включали в исследование при наличии сопутствующей легочной патологии	Возраст >55 лет или длительность заболевания >4 лет, ЖЕЛ $<45\%$, ФВЛЖ $<40\%$, или СДЛА по данным ЭхоКГ >42 мм рт. ст., или положительные тесты на гепатит С или В
J.C. Henes и соавт., 2012 [25]	Неэффективность ЦФ или быстро прогрессирующее течение диффузной формы ССД с предикторами плохого прогноза [#]	Индекс Карновского $<70\%^{##}$, ЛАГ с СДЛА >50 мм рт. ст. и ДСЛ $<40\%$
D. Farge и соавт., 2010 [22]	Все последовательно поступившие пациенты с аутоиммунным системным заболеванием, включенные в регистр EBMT для ауто-ТГСК	Не указано
M.C. Vonk и соавт., 2008 [26]	Возраст <66 лет, быстро прогрессирующее течение заболевания (длительность 2 года, КС >20 , СОЭ 25 мм/ч и/или Нb <11 г/дл в рамках активности ССД) или длительность заболевания >2 лет + нарастание КС ($>20\%$) + вовлечение внутренних органов в рамках ССД	Аритмия, ФВЛЖ $<50\%$ или СДЛА >50 мм рт. ст., ДСЛ $<45\%$ должной, СКФ <20 мл/мин. Тромбоциты <80 тыс./мм ³ , геморрагический цистит. ВИЧ или Т-лимфотропный вирус человека I, онкологические заболевания, беременность, стентирование сердца и сосудов
R.A. Nash и соавт., 2007 [27]	Возраст <65 лет, длительность ≤ 4 лет, диффузная ССД, КС ≥ 16 , тяжелое поражение внутренних органов. Прогрессирование ИПЛ (снижение ФЖЕЛ или ДСЛ $>15\%$ за прошедшие 6 мес) с кожными проявлениями	Не указано
Y. Oyama и соавт., 2007 [28]	Диффузная ССД, КС ≥ 14 и поражение внутренних органов	ЖЕЛ $<45\%$, ФВЛЖ $<40\%$ или СДЛА >45 мм рт. ст.

Примечание. КС – модифицированный кожный счет по Rodnan; СДЛА – среднее систолическое давление в легочной артерии; ЭхоКГ – эхокардиография; ЖЕЛ – жизненная емкость легких; ФВЛЖ – фракция выброса левого желудочка; ЛАГ – легочная артериальная гипертензия; ДСЛ – диффузионная способность легких; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; EBMT – European Society for Blood and Marrow Transplantation; * – включает следующие параметры: ФВД – функция внешнего дыхания, показатель ДСЛ $<80\%$ или снижение ФЖЕЛ на $\geq 10\%$ за год, фиброз легких или признак «матовое стекло» по данным компьютерной томографии высокого разрешения (КТВР), изменения по данным электрокардиографии (ЭКГ), вовлечение желудочно-кишечного тракта; ** – фиброз легких или признак «матовое стекло» по данным КТВР, изменения по данным ЭКГ, вовлечение желудочно-кишечного тракта; # – предикторы плохого прогноза: наличие антител к топоизимеразе 1, быстрое прогрессирование поражения кожи / внутренних органов, диффузная форма ССД, мужской пол, альвеолит, ранняя ЛАГ; ## – индекс Карновского / шкала ECOG-БОЗ (Eastern Cooperative Oncology Group) – оценивает общее функциональное состояние больного.

Note. mRSS – modified Rodnan skin score; MPASP – mean pulmonary arterial systolic pressure; EchoCG – echocardiography; VC – vital capacity; LVEF – left ventricular ejection fraction; PAH – pulmonary arterial hypertension; LDC – lung diffusing capacity; FVC – forced vital capacity; EBMT – the European Society for Blood and Marrow Transplantation; * includes the following parameters: RF – respiratory function, a LDC rate of $<80\%$ or a $\geq 10\%$ decline in FVC per year; pulmonary fibrosis or a frosted glass sign according to high-resolution computed tomography (HRCT); changes, as evidenced by electrocardiography (ECG); involvement of the gastrointestinal tract; ** pulmonary fibrosis or a ground glass sign according to HRCT; changes, as evidenced by ECG, involvement of the gastrointestinal tract; # predictors of poor prognosis: the presence of anti-topoisomerase I antibodies; rapid progression of skin / internal organ lesions; diffuse SSc; male gender, alveolitis; early PAH; ## the Karnofsky index / Eastern Cooperative Oncology Group / WHO (ECOG/WHO) assesses the patient's general functional status.

из первых обзоров, посвященных применению ауто-ТГСК при ССД, вышел в 2012 г. [19]. На тот момент была завершена только II фаза трех проспективных клинических исследований эффективности ауто-ТГСК у больных ССД. В на-

стоящее время все исследования закончены, результаты их опубликованы.

В 2017 г. L. Host и соавт. [9] подготовили систематический обзор работ, касавшихся применения ауто-ТГСК при

Таблица 4. Общая характеристика исследований ASSIST, ASTIS, SCOT: критерии включения и исключения, сравнительная характеристика исходов
Table 4. General characteristics of the ASSIST, ASTIS, and SCOT studies: inclusion and exclusion criteria; comparative characteristics of outcomes

Характеристика исследования	ASSIST	ASTIS	SCOT
Дизайн	РКИ, фаза II	РКИ, фаза III	РКИ, фаза III
Число пациентов	19	156	75
Период проведения	2006–2009 гг.	2001–2009 гг.	2006–2011 гг.
Мобилизация	ЦФ 2 г/м ² , Г-КСФ	ЦФ 4 г/м ² , Г-КСФ	Только Г-КСФ
Режим кондиционирования	ЦФ 200 мг/кг, кроличий АТГ	ЦФ 200 мг/кг, кроличий АТГ	ЦФ 125 мг/кг, лошадиный АТГ
Полное облучение	Нет	Нет	Да (800 сГр, с защитой легких и почек)
Селекция СКК	Нет	CD34+	CD34+
Лечение контрольной группы	ЦФ 1 г/мес в/в, 6 мес	ЦФ 750 мг/м ² /мес в/в, 12 мес	ЦФ 750 мг/м ² /мес в/в, 12 мес
Критерии включения	Возраст <60 лет, диффузная форма ССД, длительность заболевания <4 года, КС ≥15, вовлечение внутренних органов	Возраст 18–65 лет, диффузная форма ССД, длительность заболевания <4 года, КС ≥15, вовлечение внутренних органов	Возраст 18–69 лет, диффузная форма ССД, длительность заболевания <4 года, КС ≥15, вовлечение внутренних органов
Критерии исключения	СДЛА >25 мм рт. ст. (по данным катетеризации), СДЛА >40 мм рт. ст. по данным ЭхоКГ, ФВЛЖ <40%, уровень креатинина >177 нмоль/л, лечение ЦФ >6 г в/в	СДЛА >50 мм рт. ст. по данным ЭхоКГ, ФВЛЖ <45%, клиренс креатинина <40 мл/мин, кумулятивная доза ЦФ в/в >5 г/мес или per os 3 г/мес	СДЛА >30 мм рт. ст. по данным ЭхоКГ, ФВЛЖ <50%, ФЖЕЛ <45% и ДСЛ <40% должных значений, клиренс креатинина <40 мл/мин, кумулятивная доза ЦФ в/в >3 г/м ² , или per os 4 г/мес, или в/в >6 г/мес, антральный гастриит с эрозивными изменениями
Первичная оценка	Снижение КС >25% или увеличение ФЖЕЛ >10% за 12 мес	Выживаемость без новых событий	Специально разработанный счет для оценки эффекта (global score)
Длительность исследования, годы	2,6 года	5,8 года	>4,5 года
Смертность на фоне лечения ЦФ в контрольной группе в течение 12 мес, n (%)	0	0	0
Смертность на фоне ауто-ТГСК в течение 12 мес, n (%)	0	8 (10,1)	1 (3)
Индекс P/EFS, %	80 (2,6 года)	81 (4 года)	79 (4,5 года)

Примечание. АТГ – антитимоцитарный глобулин; индекс P/EFS (progression / event free survival without mortality, relapse or progression disease) – соотношение числа случаев прогрессирования заболевания / выживаемости без рецидива и прогрессирования заболевания.

Note: ATG – anti-thymocyte globulin; P/EFS index (progression / event-free survival without death, relapse or disease progression) is the ratio of the number of cases of disease progression / survival without relapse and disease progression.

ССД. Авторами было проанализировано 155 статей, опубликованных с января 2005 по март 2016 г., из которых было отобрано только 28 оригинальных статей. Особое внимание было обращено на этап мобилизации и режим кондиционирования, так как они влияют на уровень смертности при ауто-ТГСК и на общий уровень смертности. Поэтому исключались исследования, в которых нельзя было идентифицировать режим кондиционирования, а также исследования, проведенные на малом количестве пациентов (5 и менее). В итоге авторы включили в анализ 9 исследований, характеристика которых представлена в табл. 2. Эта таблица содержит данные о двух плацебо-контролируемых исследованиях –

ASTIS [20] и ASSIST [21] – и 7 клинических и когортных исследованиях [22–28]. Критерии включения и исключения для каждого исследования приведены в табл. 3. Как видно из табл. 3, пациенты, включенные в исследования, были моложе 65 лет, в большинстве случаев имели диффузную форму ССД и КС ≥14 (на момент включения), длительность заболевания ≤4 лет.

Рассмотрим более подробно три РКИ [20, 21, 29], которые имели одинаковые критерии включения и контроля терапии, но различались по характеристике больных, использованным режимам кондиционирования, мобилизации и полученным результатам (табл. 4).

ОБЗОРЫ / REVIEWS

По данным трех рандомизированных контролируемых исследований, у пациентов с ССД, перенесших ауто-ТГСК, наблюдалось достоверное улучшение функции внутренних органов, качества жизни и выживаемости по сравнению с получавшими стандартную терапию. Однако летальность после ауто-ТГСК составляет 3–10%. Ранняя II фаза исследований D. Farge и соавт., M.C. Oliveire и соавт. [22, 30] и РКИ ASSIST [21], которое предшествовало III фазе крупного европейского исследования ASTIS [20], показали что ауто-ТГСК с использованием режима высокодозной цитостатической терапии (ЦФ) приводит к статистически значимому увеличению ФЖЕЛ, уменьшению объема поражения легких, а также частичному регрессу ИПЛ при ССД с последующим улучшением функции легких в течение 2 лет после трансплантации [20, 21, 31].

Заключение. Полученные данные подтверждают, что ауто-ТГСК в настоящее время более эффективна, чем стандартная иммуносупрессивная терапия. Ауто-ТГСК дает лучшие результаты, которые могут обеспечить более благо-

приятный долгосрочный прогноз ССД, она способна предупреждать ухудшение органных поражений, улучшать КС и легочную функцию. К наиболее перспективным для ауто-ТГСК можно отнести пациентов с ранней, диффузной формой ССД быстро прогрессирующего течения, с факторами неблагоприятного прогноза в первые 4–5 лет болезни до развития функциональной недостаточности жизненно важных органов. Положительные результаты применения ауто-ТГСК при ССД, полученные в представленных исследованиях, поднимают ряд вопросов и открывают новые перспективы лечения данного заболевания. Актуальными для дальнейшего изучения являются выбор оптимальных режимов ауто-ТГСК для снижения риска смерти от терапии, определение биомаркеров или генетического профиля для выбора пациентов, у которых может быть получен лучший результат при ауто-ТГСК, выявление более поздних осложнений, связанных с ауто-ТГСК, в длительных проспективных исследованиях, оценка возможности снижения риска рецидива заболевания в посттрансплантационный период.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Гусева НГ. Системная склеродермия. В кн.: Сигидин ЯА, Иванова ММ, Гусева НГ. Диффузные болезни соединительной ткани. Москва: Медицина; 2004. 446 с. [Guseva NG. Systemic scleroderma. In: Sigidin YaA, Ivanova MM, Guseva NG. *Diffuznye bolezni soedinitel'noi tkani* [Diffuse connective tissue diseases]. Moscow: Meditsina; 2004. 446 p.].
2. Furst DE, Clements PJ. Hypothesis for the pathogenesis of systemic sclerosis. *J Rheumatol Suppl.* 1997 May;48:53-7.
3. Mayes MD, Lacey JV Jr, Beebe-Dimmer J, et al. Prevalence, incidence, survival, and disease characteristics of systemic sclerosis in a large US population. *Arthritis Rheum.* 2003 Aug;48(8):2246-55. doi: 10.1002/art.11073.
4. Ананьева ЛП, Конева ОА, Десинова ОВ и др. Влияние ритуксимаба на проявления активности и легочную функцию у больных системной склеродермии: оценка после года наблюдения. Научно-практическая ревматология. 2019;57(3):265-73. [Anan'eva LP, Koneva OA, Desinova OV, et al. Effect of rituximab on activity and pulmonary function in patients with systemic scleroderma: assessment after a year of follow-up. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya.* 2019;57(3):265-73. (In Russ.)].
5. Khanna D, Denton CP. Evidence-based management of rapidly progressing systemic sclerosis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2010 Jun;24(3):387-400. doi: 10.1016/j.berh.2009.12.002.
6. Burt RK, Milanetti F. Hematopoietic stem cell transplantation for systemic sclerosis: history and current status. *Curr Opin Rheumatol.* 2011 Nov;23(6):519-29. doi: 10.1097/BOR.0b013e32834aa45f.
7. Kowal-Bielecka O, Fransen J, Avouac J, et al. Update of EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis.* 2017 Aug;76(8):1327-39. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209909. Epub 2016 Nov 9.
8. Jacob B, Vaan Laar JM. Stem cell transplantation – all scientific questions answered? *Ann Rheum Dis.* 2019;78(Suppl 2): A33.
9. Host L, Nikpour M, Calderone A, et al. Autologous stem cell transplantation in systemic sclerosis: a systemic review. *Clin Exp Rheumatol.* Sep-Oct 2017;35 Suppl 106(4): 198-207. Epub 2017 Aug 30.
10. Burt RK, Loh Y, Pearce W, et al. Clinical applications of blood – derived and marrow-derived stem cells for non malignant disease. *JAMA.* 2008 Feb 27;299(8):925-36. doi: 10.1001/jama.299.8.925.
11. Brown JR, Yeckes H, Friedberg JW, et al. Increasing incidence for late second malignancies after conditioning with cyclophosphamide and total-body irradiation and autologous bone marrow transplantation for non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol.* 2005 Apr 1;23(10):2208-14. doi: 10.1200/JCO.2005.05.158. Epub 2005 Mar 7.
12. Armitage JO, Carbone PP, Connors JM, et al. Treatment-related myelodysplasia and acute leukemia in non-Hodgkin's lymphoma patients. *J Clin Oncol.* 2003 Mar 1;21(5):897-906. doi: 10.1200/JCO.2003.07.113.
13. Burt RK, Fassas A, Snowden J, et al. Collection of hematopoietic stem cells from patients with autoimmune diseases. *Bone Marrow Transplant.* 2001 Jul;28(1):1-12. doi: 10.1038/sj.bmt.1703081.
14. Openshaw H, Stuve O, Antel JP, et al. Multiple sclerosis flares associated with recombinant granulocyte colony-stimulating factor. *Neurology.* 2000 Jun 13;54(11):2147-50. doi: 10.1212/wnl.54.11.2147.
15. Snowden JA, Biggs LC, Milliken ST, et al. A randomized, blinded, placebo-controlled, dose escalation study of the tolerability and efficacy of filgrastim for haemopoietic stem cell mobilization in patients with severe active rheumatoid arthritis. *Bone Marrow Transplant.* 1998 Dec;22(11):1035-41. doi: 10.1038/sj.bmt.1701486.
16. Locatelli F, Perotti C, Torretta R, et al. Mobilization and selection of peripheral blood hematopoietic progenitors in children with systemic sclerosis. *Haematologica.* 1999 Sep;84(9):839-43.
17. Storb R. Hematopoietic stem cell transplantation in nonmalignant diseases. *J Rheumatol Suppl.* 1997 May;48:30-5.
18. Van Bekkum DW. Stem cell transplantation in experimental models of autoimmune disease. *J Clin Immunol.* 2000 Jan;20(1):10-6. doi: 10.1023/a:100668225181.
19. Алексперов РТ, Ананьева ЛП. Трансплантация аутологичных гемопоэтических стволовых клеток при системной склеродермии. Научно-практическая ревматология. 2012;50(4):67-72. [Alekperov RT, Anan'eva LP. Autologous hematopoietic stem cell transplantation for systemic scleroderma. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya.* 2012;50(4):67-72. (In Russ.)].
20. Van Laar JM, Farge D, Sont JK, et al. Autologous haemopoietic stem cell transplantation vs intravenous pulse cyclophosphamide in diffuse cutaneous systemic sclerosis: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2014 Jun 25; 311(24):2490-8. doi: 10.1001/jama.2014.6368.
21. Burt RK, Shah SJ, Dill K, et al. Autologous non-myeloablative hematopoietic stem-cell transplantation compared with pulse cyclophosphamide once per months for systemic sclerosis (ASSIST): an open label. Randomized phase 2 trial. *Lancet.* 2011 Aug 6;378(9790):498-506. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60982-3. Epub 2011 Jul 21.

ОБЗОРЫ / REVIEWS

22. Farge D, Labopin M, Tyndall A, et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation for autoimmune diseases: an observational study on 12 years' experience from the European Group for Blood and Marrow Transplantation Working Party on Autoimmune Diseases. *Haematologica*. 2010 Feb;95(2):284-92. doi: 10.3324/haematol.2009.013458. Epub 2009 Sep 22.
23. Henes JC, Koetter L, Horger M, et al. Autologous stem cell transplantation with thioguanine-based conditioning in patients with systemic sclerosis and cardiac manifestations. *Rheumatology (Oxford)*. 2014 May;53(5):919-22. doi: 10.1093/rheumatology/ket464. Epub 2014 Jan 22.
24. Burt RK, Oliveira MC, Shah SJ, et al. Cardiac involvement and treatment – related mortality after non-myeloablative haemopoietic stem-cell transplantation with unselected autologous peripheral blood for patients with systemic sclerosis: a retrospective analysis. *Lancet*. 2013 Mar 30;381(9872):1116-24. doi: 10.1016/S0140-6736(12)62114-X. Epub 2013 Jan 28.
25. Henes JC, Schmaizing M, Vogel W, et al. Optimization of autologous stem cell transplantation for systemic sclerosis – a single center longterm experience in 26 patients with severe organ manifestations. *J Rheumatol*. 2012 Feb;39(2):269-75. doi: 10.3899/jrheum.110868. Epub 2012 Jan 15.
26. Vonk MC, Marjanovic Z, van Den Hoogen FH, et al. Long-term follow-up results after autologous hematopoietic stem cell transplantation for severe systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis*. 2008 Jan;67(1):98-104. doi: 10.1136/ard.2007.071464. Epub 2007 May 25.
27. Nash RA, McSweney PA, Crofford LJ, et al. High-dose immunosuppressive therapy and autologous hematopoietic cell transplantation for severe systemic sclerosis: long-term follow-up of the US multicenter pilot study. *Blood*. 2007 Aug 15;110(4):1388-96. doi: 10.1182/blood-2007-02-072389. Epub 2007 Apr 23.
28. Oyama Y, Barr WG, Statkute L, et al. autologous non-myeloablative hematopoietic stem cell transplantation in patients with systemic sclerosis. *Bone Marrow Transplant*. 2007 Sep;40(6):549-55. doi: 10.1038/sj.bmt.1705782. Epub 2007 Jul 23.
29. Sullivan KM, Goldmuntz EA, Keyes-Elstein L, et al. Myeloablative autologous stem-cell transplantation for severe scleroderma. *N Engl J Med*. 2018 Jan 4;378(1):35-47. doi: 10.1056/nejmoa1703327.
30. Oliveira MC, Labopin M, Henes J, et al. does ex vivo CD34+ positive selection influence outcome after autologous hematopoietic stem cell transplantation in systemic sclerosis patients? *Bone Marrow Transplant*. 2016 Apr; 51(4):501-5. doi: 10.1038/bmt.2015.299. Epub 2015 Dec 7.
31. Launay D, Marjanovic Z, de Bazelaire C, et al. Autologous hematopoietic stem cell transplant in systemic sclerosis: quantitative highresolution computed tomography of the chest scoring. *J Rheumatol*. 2009 Jul;36(7):1460-3. doi: 10.3899/jrheum.081212. Epub 2009 Jun 16.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

14.04.2020/24.06.2020/27.06.2020

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.

Овсянникова О.Б. <https://orcid.org/0000-0003-2667-4284>
 Ананьева Л.П. <https://orcid.org/0000-0002-3248-6426>
 Конева О.А. <https://orcid.org/0000-0003-3650-7658>
 Гарзанова Л.А. <https://orcid.org/0000-0002-5012-0540>
 Шаяхметова Р.У. <https://orcid.org/0000-0003-4688-9637>
 Десинова О.В. <https://orcid.org/0000-0002-0283-9681>
 Старовойтова М.Н. <https://orcid.org/0000-0002-1004-9647>
 Лила А.М. <https://orcid.org/0000-0002-6068-3080>

Ревматические заболевания и вирусная инфекция: есть ли связь?

Балабанова Р.М.

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

Вирусные инфекции, особенно гепатиты В и С и инфекции, вызванные герпесвирусами, широко распространены в популяции. В последние годы отмечается появление новых вирусных инфекций, ранее являвшихся эндемичными. Понимание роли вирусов в патогенезе ревматических заболеваний (РЗ) имеет большое значение. Во-первых, они вызывают клинические проявления, характерные для многих РЗ (системной красной волчанки, ревматоидного артрита, полимиозита, болезни Шёгрена). Обсуждается несколько возможных механизмов участия вирусов в развитии аутоиммунных нарушений: молекулярная мимикрия, поликлональная активация В-клеток с гиперпродукцией антител и иммунных комплексов, активация Т-клеток с гиперпродукцией цитокинов. Во-вторых, возможна реактивация вирусной инфекции на фоне иммunoупрессивной терапии (в том числе генно-инженерными биологическими препаратами), широко применяемой для лечения РЗ.

В обзоре представлены данные как о самых распространенных (вирусы гепатита В и С, ВИЧ, герпесвирусы человека 1–6-го типов), так и более редких (вирус чукунгунья, полиомавирус) в российской популяции вирусах.

Ключевые слова: ревматические заболевания; вирусы гепатита В, С; ВИЧ; герпесвирусы человека 1–6-го типов; вирус чукунгунья; полиомавирус; иммunoупрессивная терапия.

Контакты: Римма Михайловна Балабанова; balabanova.rima@yandex.ru

Для ссылки: Балабанова РМ. Ревматические заболевания и вирусная инфекция: есть ли связь? Современная ревматология. 2020;14(4):98–102. DOI: [10.14412/1996-7012-2020-4-98-102](https://doi.org/10.14412/1996-7012-2020-4-98-102)

Rheumatic diseases and viral infection: is there an association?

Balabanova R.M.

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

Viral infections, hepatitis B and C and herpesvirus-induced infections in particular, are widespread in the population. Recent years have seen the emergence of new viral infections that were previously endemic. Understanding the role of viruses in the pathogenesis of rheumatic diseases (RDs) is of great importance. First, they cause the clinical manifestations characteristic of many RDs (systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis, polymyositis, and Sjögren's disease). The author discusses several possible mechanisms of the involvement of viruses in the development of autoimmune disorders: molecular mimicry; polyclonal B cell activation with overproduction of antibodies and immune complexes; T cell activation with cytokine overproduction. Secondly, viral infection can be reactivated during immunosuppressive therapy (also using biological agents), which is widely used to treat RDs.

The review presents data on both the most common viruses (hepatitis B and C viruses, HIV, and human herpesviruses types 1–6) and more rare ones (chikungunya virus and polyomavirus) in the Russian population.

Keywords: rheumatic diseases; hepatitis B, C viruses; HIV; human herpesviruses types 1–6; chikungunya virus; polyomavirus; immuno-suppressive therapy.

Contact: Rima Mikhailovna Balabanova; balabanova@irramn.ru

For reference: Balabanova RM. Rheumatic diseases and viral infection: is there an association? Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal. 2020;14(4):98–102. DOI: [10.14412/1996-7012-2020-4-98-102](https://doi.org/10.14412/1996-7012-2020-4-98-102)

Начало настоящего столетия ознаменовалось существенными изменениями в понимании патогенеза ревматических заболеваний (РЗ), разработкой и внедрением нового класса лекарственных средств, что позитивно сказалось на течении и исходах болезни. Однако жизнь ставит все новые задачи. Эпидемия коронавирусной инфекции вызвала необходимость вернуться к старой как мир проблеме – взаимоотношениям микро- и макроорганизма. На протяжении всей своей истории человечество вынуждено бороться с инфекциями, представляющими реальную угрозу его существованию.

Роль вирусной инфекции при РЗ обсуждается давно. В России этой проблеме была посвящена докторская диссертация одного из ведущих отечественных ревматологов – профессора З.С. Александровой, в которой показана роль вируса кори при системной красной волчанке (СКВ) [1]. В конце прошлого столетия были опубликованы работы, раскрывающие значение герпесвирусной инфекции при ревматоидном артите (РА) [2–4] и СКВ [5]. В зарубежной периодике имеется большое число публикаций, касающихся связи вирусной инфекции с аутоиммунными заболеваниями (АИЗ). Главным образом в них рассматриваются клинические про-

явления, возникающие на фоне вирусной инфекции: лихорадка, артрит, артрит, васкулит и др., а также развитие ряда АИЗ. Участие вирусной инфекции в развитии АИЗ связывают в основном с молекулярной мимикрией инфекционных агентов, поликлональной активацией В-клеток лимфотропными вирусами с последующей выработкой антител, образованием иммунных комплексов, повреждающих ткани организма, продукцией провоспалительных цитокинов [5–8].

В последние годы интерес к этой проблеме вызван появлением данных об осложнениях, обусловленных бактериальной или вирусной инфекцией, возникающих при иммуносупрессивной терапии (ИСТ) РЗ [9, 10], в том числе при использовании генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) [11–16]. Назначение ИСТ при АИЗ может провоцировать активацию широко распространенной в популяции латентной вирусной инфекции и серьезные осложнения.

Гепатит В

Вирус гепатита В (ВГВ) – двусpirальный ДНК-вирус. Классическим примером роли гепатита В при РЗ является узелковый полиартрит [16]. Известно, что гепатит В в течение нескольких лет может оставаться бессимптомным. Латентное течение осложняется периодами спонтанной реактивации, обычно обусловленной генерализованной супрессией иммунной системы, возникающей на фоне ИСТ. В ряде работ описана реактивация хронического гепатита В на фоне лечения ингибиторами фактора некроза опухоли α (ФНО α) [17–19], ритуксимабом [20]. Все пациенты с АИЗ, инфицированные ВГВ, подлежат тщательному мониторингу для своевременного выявления реактивации инфекции. В наших ранее опубликованных работах отмечены связь между ВГВ и РА, а также возможность успешной замены метотрексата гидроксихлорохином [21, 22]. Существенную роль в профилактике гепатита В играет вакцинация [23].

Гепатит С

Вирус гепатита С (ВГС) – односпиральный РНК-вирус – может провоцировать различные клинические проявления, характерные для РЗ: артриты и/или артрит, миалгии, васкулит, сухой синдром, фибромиалгию. ВГС ассоциируется с РА, СКВ, синдромом Шёгрена (СШ), системными васкулитами [24, 25]. Наиболее изучена связь ВГС с криоглобулинемическим васкулитом [26]. Хроническая ВГС-инфекция сопровождается активацией В-клеток, гиперпродукцией IgM и формированием ревматоидного фактора (РФ). Однако ВГС-ассоциированный артрит, как правило, бывает неэрзивным и протекает без образования антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) [24]. При гепатите С используют в основном противовирусные препараты, но больным с криоглобулинемией требуется ИСТ, в частности назначение ритуксимаба, вызывающего деплекцию В-клеток [27, 28].

ВИЧ

ВИЧ – ДНК-вирус, семейства *Retrovirinae*, поражающий в первую очередь клетки иммунной системы (CD4+ лимфоциты, макрофаги, дендритные клетки), что приводит к снижению общей иммунной реактивности и повышению восприимчивости к оппортунистическим инфекциям. У ВИЧ-инфицированных больных часто обнаруживают лабораторные показатели, схожие с таковыми при РЗ (РФ, антиядерные

антитела, антитела к кардиолипину, липопротеину). Для ВИЧ-инфекции характерна симптоматика РЗ: лихорадка, кожная сыпь, лимфоаденопатия, похудание, гепато- и спленомегалия. ВИЧ-ассоциированный артрит обычно протекает как неэрзивный олигоартрит нижних конечностей и склонен к самоизлечению. Он может напоминать реактивный артрит, псориатический артрит. Для ВИЧ-инфекции типичны потеря костной массы, остеонекроз, что повышает риск переломов. Характерным клиническим проявлением ВИЧ-инфекции является васкулит, течение которого может иметь общие черты с таковым узелкового полиартрита или криоглобулинемического васкулита, в связи с чем наряду с противовирусной терапией назначается ИСТ [29]. Опубликованы единичные сообщения о лечении ВИЧ-инфицированных пациентов с РЗ (РА, псориатическим артритом) ингибиторами ФНО α в сочетании с антивирусной терапией без повышения вирусной нагрузки. Отмечен позитивный эффект комбинации антиретровирусной терапии с гидроксихлорохином в высоких дозах (800 мг/сут) у больных с преобладанием в клинической картине суставной патологии [30, 31].

Герпесвирусная инфекция

В последние годы значимость герпесвирусной инфекции возрастает в связи с ее распространностью и увеличением числа пациентов с вторичным иммунодефицитом. Вирусы герпеса сохраняются в организме пожизненно, как и вирус-нейтрализующие антитела, но они не оказывают протективного действия и не предупреждают возникновения рецидивов. Ревматологу важно знать особенности клинических проявлений герпесвирусной инфекции у больных с иммунодефицитом, учитывая значительное число больных, получающих ИСТ.

Герпесвирусы I и II типов относятся к подсемейству *Alphaherpesvirinae*, его геном представлен линейной двухнитчатой ДНК и способен кодировать свыше 60 генных продуктов. Геном вируса простого герпеса (ВПГ) может интегрироваться с генами других вирусов, вызывая их активацию. В то же время на фоне вирусной или бактериальной инфекции происходит активация латентного вируса. Чаще всего ВПГ персистирует в центральной нервной системе, преимущественно в ганглиях. ВПГ 1-го типа (ВПГ1) поражает кожу лица, губы, слизистую оболочку полости рта, глаз. ВПГ 2-го типа (ВПГ2) – генитальный. При латентной форме ВПГ1 находится в ганглиях тройничного нерва, а ВПГ2 – в ганглиях крестцового сплетения. При активации вирус распространяется по нерву к первоначальному очагу поражения. Особенность ВПГ состоит в том, что иммунная система реагирует только на свободные вирусные частицы, а не на латентные, находящиеся в нервных клетках ганглиев периферической нервной системы и фагоцитах. Маркеры острой ВПГ1-инфекции выявлялись у больных солидными опухолями, лимфомами, хроническим лейкозом, миеломной болезнью. Особое внимание следует обращать на пожилых пациентов с внебольничной пневмонией, у которых может иметь место микст-инфекция, включая ВПГ1. ВПГ2 способствует развитию рака шейки матки [32].

Вирус варicелла зостер (*varicella zoster*) является ДНК-содержащим герпесвирусом 3-го типа, относится к подсемейству альфа-герпесвирусов и вызывает у детей ветряную оспу, а у взрослых – опоясывающий лишай. Заболевают ветрянкой все непривитые дети, но заболевание протекает у

ОБЗОРЫ / REVIEWS

них в легкой форме. У пациентов с АИЗ (РА, СКВ), особенно у получающих ИСТ, риск заболевания или реинфекции повышен [33]. По данным ретроспективного анализа, проведенного в США, у больных РА вероятность развития опоясывающего лишая выше, чем в популяции, в первую очередь это относится к длительно болеющим и имеющим высокие титры РФ [34]. Вакцинация против *Herpes zoster* снижает риск инфицирования больных с АИЗ, получающих ИСТ, и развития тяжелых осложнений, таких как пневмония, гепатит, менингоэнцефалит [35].

Вирус Эпштейна–Барр (ВЭБ) – двуспиральный ДНК-герпесвирус 4-го типа из подсемейства *Gammaherpesvirinae* рода *Lymphrhcriptovirus*. Особенность вируса заключается в том, что он вызывает не цитолиз клетки, а размножение пораженных В-лимфоцитов. Он трофеен не только к В-лимфоцитам, но и к моноцитам, способен заражать эпителиальные клетки ротовой полости, канальцев слюнных желез и тимуса. ВЭБ-инфекция характерна для людей молодого возраста, у которых она чаще протекает как бессимптомная или атипичная форма мононуклеоза. У лиц с выраженной иммунной недостаточностью возможно возникновение генерализованных форм ВЭБ-инфекции с поражением центральной и периферической нервной системы (в виде менингита, энцефалита, мозжечковой атаксии, полирадикулоневрита), а также с вовлечением внутренних органов, развитием миокардита, геморулонафрита, лимфоцитарного интерстициального пневмонита, тяжелых форм гепатита. Доказана этиологическая роль ВЭБ в возникновении многих заболеваний: лимфомы Ходжкина, назофарингеальной карциномы, лимфомы Беркитта, саркомы Капоши у ВИЧ-инфицированных пациентов, Т-клеточных лимфом, инфекционного мононуклеоза, карциномы желудка и др. [36–39].

У иммунокомпрометированных больных отмечается повышение числа случаев ВЭБ-ассоциированных лимфом и реактивации ВЭБ. Пока неясна роль ингибиторов ФНО α при ВЭБ-ассоциированных лимфопролиферативных заболеваниях [40, 41]. Считается, что при лечении пациентов с РА ингибиторами ФНО α профилактика вирусной инфекции не требуется [42, 43].

Цитомегаловирус (ЦМВ) – условно-патогенный двухяжевый ДНК-вирус подсемейства *Betaherpesvirinae* 5-го типа. При ЦМВ-инфекции отмечается угнетение Т-клеточного иммунитета, Т-лимфоцитопения, повышение активности Т-супрессоров, ослабление гуморального звена иммунитета. Заболевание может сопровождаться лихорадкой, интоксикацией, слабостью, миалгиями, лимфаденопатией, сиалоденитом, гепатитом, язвами желудочно-кишечного тракта. ЦМВ играет роль в развитии гинекологических заболеваний – цервицита, эндометрита, эрозий шейки матки. Особенno тяжело протекает ЦМВ-инфекция у больных СПИДом и реципиентов при трансплантации органов: наблюдается поражение сетчатки (некротический ретинит), легких (интерстициальная пневмония, сочетание с пневмоцистной пневмонией), нервной системы (энцефалит, миелит, полирадикулоневрит). Описано развитие ЦМВ-инфекции при РА, болезни Бехчета, болезни Крона на фоне терапии ГИБП [44–46].

Вирус герпеса человека 6-го типа (ВГЧ6) – двухнитчатый ДНК-вирус подсемейства *Betaherpesvirinae*. ВГЧ6 был выделен в 1986 г. из В-лимфоцитов периферической крови больных с различными лимфопролиферативными заболеваниями

ми, СПИДом, злокачественными лимфомами, саркоидозом, СП. ВГЧ6 трофеен к CD4+ Т-лимфоцитам, но может поражать и другие Т-клетки. Он индуцирует апоптоз CD4+ и CD8+ лимфоцитов, NK-клеток, экспрессию интерлейкина 1 β , ФНО α в периферических мононуклеарах. Спектр заболеваний, связанных с ВГЧ6, достаточно широк. У детей раннего возраста ВГЧ6 вызывает внезапную экзантему, прогноз которой благоприятен, если нет ассоциации с другими герпесвирусами – ЦМВ или ВЭБ. У взрослых предполагают связь ВГЧ6 с синдромом хронической усталости и рассеянным склерозом. Высокие титры антител к ВГЧ6 выявляются у больных саркоидозом, синдромом Леффрена, ходжкинскими, Т- и В-клеточными неходжкинскими лимфомами, лимфомой Беркитта, лифогранулематозом, болезнью Крона, СКВ, СП и др. Роль ВГЧ6, как и ВГЧ7 и 8, в развитии лимфопролиферативных заболеваний у пациентов с АИЗ, особенно нуждающихся в ИСТ, достаточно важна, поэтому необходимы ее дальнейшие углубленные исследования [47, 48].

Вирус чикунгуныя (chikungunya)

РНК-альфа-вирус, который вызывает лихорадку, артриты или артрит мелких суставов кистей, стоп, лучезапястных и голеностопных суставов, что напоминает клиническую картину РА. Нередко эта инфекция ассоциируется с наличием РФ и АЦЦП. При ее хронизации может развиться эрозивный артрит. Имеются сообщения о возникновении спондилоартритов. Помимо суставного синдрома, характерны системные проявления – макулопапулезная сыпь на конечностях и туловище, мышечная боль, боль в спине, слабость, депрессия, головная боль [49, 50]. Миграция населения, туризм приводят к распространению по всем континентам вирусной инфекции, которая ранее выявлялась только в эндемичных районах. В отдельных работах показана эффективность гидроксихлорохина при лихорадке чикунгуныя [51].

Полиомавирус (ПВ, John Cunningham virus, JCV)

ПВ вызывает прогрессивную мультифокальную лейкоэнцефалопатию (ПМЛ), редкую оппортунистическую инфекцию центральной нервной системы, которая диагностируется при проведении ИСТ у пациентов с онкологическими заболеваниями, ВИЧ, а также после трансплантации органов. Интерес к ПВ возрос после возникновения ПМЛ у больных рассеянным склерозом на фоне терапии натализумабом. После первичного инфицирования ПВ персистирует в латентном состоянии преимущественно в почках, В-лимфоцитах, миндалинах, селезенке. При иммуносупрессии вирус реактивируется и вызывает ПМЛ с фатальной демиелинизацией. Чаще ПМЛ развивается у больных СКВ [24, 52].

Коронавирус (COVID-19)

РНК-вирус Б, вызвавший пандемию, еще раз показал тесную связь вирусной инфекции с РЗ как по клиническим, так и по лабораторным проявлениям. У больных наблюдаются артриты, миалгии, васкулит, пневмонит, миокардит, антифосфолипидный синдром, цитопения, повышение уровня острофазовых белков, ферритина, Д-димера, пропроспалительных цитокинов [53, 54].

Заключение

Материал для данной статьи был подготовлен несколько лет назад, но публикация его откладывалась из-за отсутствия

ОБЗОРЫ / REVIEWS

у ревматологов интереса к данной проблеме. Внезапно возникшая пандемия коронавируса побудила автора вернуться к проблеме вирусной инфекции при АИЗ. Вирус – невидимый, но очень опасный враг. Его пожизненная персистенция влияет на иммунную систему человека, вызывает развитие клинических проявлений, характерных для РЗ, осложняет течение болезни и затрудняет выбор патогенетической терапии. Актуальность этой проблемы возрастает и в связи с уве-

личением числа пациентов с ранее эндемичной вирусной инфекцией, сложной для диагностики и еще более сложной для терапии. Создание вакцин позволило ликвидировать ряд опасных заболеваний, но отказ от вакцинации может спровоцировать новую вспышку, как это было с корью в прошлом году. Понимание роли вирусной инфекции при АИЗ важно для выявления инфицированных пациентов и разработки вакцин и схем лечения, особенно при назначении ИСТ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Алекберова ЗС. Материалы о вирусной этиологии системной красной волчанке. Дисс. докт. мед. наук. Москва; 1975. [Alekberova ZS. Materials on the viral etiology of systemic lupus erythematosus. Diss. doct. med. sci. Moscow; 1975.]
- Егорова ОН, Балабанова РМ, Чувиров ГМ. Значение выявляемых при ревматических заболеваниях антител к вирусам семейства *Herpesviridae*. Терапевтический архив. 1998;(5):41-6. [Egorova ON, Balabanova RM, Chuvirov GM. Significance of antibodies to viruses of the *Herpesviridae* family detected in rheumatic diseases. *Terapevticheskii arkhiv*. 1998;(5):41-6. (In Russ.)].
- Егорова ОН, Балабанова РМ. Применение иммуномодулятора реальдирона в терапии ревматоидного артрита. Клиническая ревматология. 1996;(3):52-4. [Egorova ON, Balabanova RM. Use of the immunomodulator realdiron in the treatment of rheumatoid arthritis. *Klinicheskaya revmatologiya*. 1996;(3):52-4. (In Russ.)].
- Горячев ДВ, Егорова ОН, Балабанова РМ. Системная красная волчанка и вирусные инфекции. Научно-практическая ревматология. 2000;(3):45-54. [Goryachev DV, Egorova ON, Balabanova RM. Systemic lupus erythematosus and viral infections. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2000;(3):45-54. (In Russ.)].
- Barzilai O, Ram M, Shoenfeld Y. Viral infection can induce the production of autoantibodies. *Curr Opin Rheumatol*. 2007 Nov;19(6):636-43. doi: 10.1097/BOR.0b013e3282f0ad25.
- Smatti MK, Cyprian FS, Nasrallah GK, et al. Viruses and autoimmunity: a review on the potential interaction and molecular mechanisms. *Viruses*. 2019 Aug 19;11(8):762. doi: 10.3390/v11080762.
- Jou YB, Lim YH, Kim KJ, et al. Respiratory viral infections and the risk of rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2019 Aug 30; 21(1):199. doi: 10.1186/s13075-019-1977-9.
- Arleevskaja MI, Kravtsova OA, Lemerle J, et al. How rheumatoid arthritis can results from provocation of the immune system by microorganisms and viruses. *Front Microbiol*. 2016 Aug 17;7:1296. doi: 10.3389/fmicb.2016.01296. eCollection 2016.
- Балабанова РМ, Белов БС. XXI век: инфекция и ревматические заболевания. Научно-практическая ревматология. 2006;(3):4-6. [Balabanova RM, Belov BS. XXI century: infection and rheumatic diseases. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2006;(3):4-6. (In Russ.)].
- Белов БС. Проблема коморбидных инфекций у больных ревматоидным артритом. Современная ревматология. 2014; 8(2):21-7. [Belov BS. Comorbid infections in patients with rheumatoid arthritis. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2014;8(2):21-7. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2014-2-21-27
- Белов БС. Терапия генно-инженерными биологическими препаратами и инфекции у больных ревматоидным артритом: актуальность и перспективы. Научно-практическая ревматология. 2014;52(3):322-30. [Belov BS. Therapy with genetically engineered biological drugs and infections in patients with rheumatoid arthritis: relevance and prospects. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2014;52(3):322-30. (In Russ.)].
- Greenberg JD, Reed G, Kremer JM, et al. CORRONA investigation. Association of methotrexate and tumor necrosis factor antagonists with risk of infections outcomes including opportunistic infections in the CORRONA registry. *Ann Rheum Dis*. 2010 Feb;69(2):380-6. doi: 10.1136/ard.2008.089276. Epub 2009 Apr 8.
- Au K, Red G, Curtis JR, et al. High disease activity is associated with an increased risk of infection in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2011 May;70(5):785-91. doi: 10.1136/ard.2010.128637. Epub 2011 Feb 2.
- Vassilopoulos D, Calabrese IH. Risks of immunosuppressive therapies including biological agents in patients with rheumatic diseases and co-existing chronic viral infections. *Curr Opin Rheumatol*. 2007 Nov;19(6):619-25. doi: 10.1097/BOR.0b013e3282f05b63.
- Domm S, Cinatl J, Mrowietz U. The impact of treatment with tumor necrosis factor- α antagonists on the course of chronic viral infections: a review of the literature. *Br J Dermatol*. 2008 Dec;159(6):1217-28. doi: 10.1111/j.1365-2133.2008.08851.x. Epub 2008 Sep 25.
- Belizna CC, Hamidou MA, Levesque H, et al. Infection and vasculitis. *Rheumatology (Oxford)*. 2009 May;48(5):475-82. doi: 10.1093/rheumatology/kep026. Epub 2009 Mar 3.
- Tsai FC, Hsieh SC, Chen DS, et al. Reactivation of hepatitis B virus in rheumatologic patients receiving immunosuppressive agents. *Dig Dis Sci*. 2006 Sep;51(9):1627-32. doi: 10.1007/s10620-006-9074-8. Epub 2006 Aug 22.
- Abdulaziz S, Omair MA, Halabi H, et al. Biological therapy in arthritis patients with hepatitis B or C infection: a multicenter retrospective case series. *Eur J Rheumatol*. 2017 Sep;4(3):194-9. doi: 10.5152/eurjrheum.2017.17003. Epub 2017 Sep 1.
- Nathan DM, Angus PW, Gibson PR. Hepatitis B and C virus infections and anti-tumor necrosis factor alpha therapy: guidelines for clinical approach. *J Gastroenterol Hepatol*. 2006 Sep;21(9):1366-71. doi: 10.1111/j.1440-1746.2006.04559.x.
- Wang B, Mufti G. Reactivation of hepatitis B virus infection in patients with hematologic disorders. *Haematologica*. 2019 Mar; 104(3):435-43. doi: 10.3324/haematol.2018.210252. Epub 2019 Feb 7.
- Шекшина ЕВ, Балабанова РМ. Инфекция и ревматоидный артрит: некоторые аспекты диагностики и лечения. Инфекции и антимикробная терапия. 2003;5(3):3-8. [Shekshina EV, Balabanova RM. Infection and rheumatoid arthritis: some aspects of diagnosis and treatment. *Infektsii i antimikrobnaya terapiya*. 2003;5(3):3-8. (In Russ.)].
- Балабанова РМ. Ревматоидный артрит и гепатотропные инфекции. В чем суть проблемы? Научно-практическая ревматология. 2008;46(5):4-9. [Balabanova RM. Rheumatoid arthritis and hepatotropic infections. What is the problem? *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2008; 46(5):4-9. (In Russ.)].
- Белов БС. Вакцинация при ревматических заболеваниях: союзник или противник. Научно-практическая ревматология. 2018;56(4):401-4. [Belov BS. Vaccination for rheumatic diseases: ally or opponent. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2018;56(4):401-4. (In Russ.)].
- Chakravarty EF. Viral infection and reactivation in autoimmune disease. *Arthritis Rheum*. 2008 Oct;58(10):2949-57. doi: 10.1002/art.23883.
- Vergani D, Mieli-Vergani G. Autoimmune manifestations in viral hepatitis. *Semin Immunopathol*. 2013 Jan;35(1):73-85. doi: 10.1007/s00281-012-0328-6. Epub 2012 Jul 28.
- Cacoub P, Saadoun D. Hepatitis C virus infection induced vasculitis. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2008 Oct;35(1-2):30-9. doi: 10.1007/s12016-007-8070-x.
- Mathur P, Emmanuel B, Sneller M, et al. Recovery of hepatitis C specific T-cell responses after rituximab therapy in hepatitis C mixed cryoglobulinemic vasculitis. *J Med Virol*. 2018 May;90(5):936-41. doi: 10.1002/jmv.25002. Epub 2018 Jan 4.
- Terrier B, Saadoun D, Sene D, et al. Efficacy and tolerability of Rituximab with or without PEGylated interferon alfa-2b plus Ribavirin in severe hepatitis C virus-related

ОБЗОРЫ / REVIEWS

- vasculitis: a long-term followup study of thirty-two patients. *Arthritis Rheum.* 2009 Aug; 60(8):2531-40. doi: 10.1002/art.24703.
29. Walker UA, Tyndall A, Daikeler T. Rheumatic conditions in human immunodeficiency virus infection. *Rheumatology (Oxford).* 2008 Jul;47(7):952-9. doi: 10.1093/rheumatology/ken132. Epub 2008 Apr 15.
30. Parperis K, Abdulqader Y, Myers R, et al. Rheumatic diseases in HIV-infected patients in the post-antiretroviral therapy era: a tertiary care center experience. *Clin Rheumatol.* 2019 Jan;38(1):71-6. doi:10.1007/s 10067-018-4089-z
31. Cepeda EJ, Williams FM, Ishimori HL, et al. The use of anti-tumor necrosis factor therapy in HIV-positive individuals with rheumatic disease. *Ann Rheum Dis.* 2008 May;67(5):710-2. doi: 10.1136/ard.2007.081513. Epub 2007 Dec 13.
32. Каражас НВ. Современные аспекты герпесвирусной инфекции. Эпидемиология, клиника, диагностика, лечение и профилактика. Методические рекомендации. Москва; 2012.
- [Karazhas NV. Sovremennye aspekty gerpesvirusnoi infektsii. Epidemiologiya, klinika, diagnostika, lechenie i profilaktika. Metodicheskie rekomendatsii [Modern aspects of herpesvirus infection. Epidemiology, clinic, diagnosis, treatment and prevention. Methodical recommendation]. Moscow; 2012].
33. Yun H, Yang S, Chen L, et al. Risk of Herpes Zoster in Autoimmune and Inflammatory Diseases. *Arthritis Rheumatol.* 2016 Sep;68(9):2328-37. doi: 10.1002/art.39670.
34. Smitten AL, Choi HK, Hochberg MC, et al. The risk of *Herpes Zoster* in patients with rheumatoid arthritis in the United States and the United Kingdom. *Arthritis Rheum.* 2007 Dec 15;57(8):1431-8. doi: 10.1002/art.23112.
35. Che H, Lukas C, Morel J, et al. Risk of herpes zoster during anti-tumor necrosis factor therapy in patients with rheumatoid arthritis. Systemic review and meta-analysis. *Joint Bone Spine.* 2014 May;81(3):215-21. doi: 10.1016/j.jbspin.2013.07.009. Epub 2013 Aug 7.
36. Okano M, Gross TG. Advanced therapeutic and prophylactic strategies for Epstein-Barr virus infection in immunocompromised patients. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2007 Jun;5(3):403-13. doi: 10.1586/14787210.5.3.403.
37. Draborg AH, Duus K, Houen G. Epstein-Barr virus in systemic autoimmune diseases. *Clin Dev Immunol.* 2013;2013:535738. doi: 10.1155/2013/535738. Epub 2013 Aug 24.
38. Costenbader KH, Karlson EN. Epstein-Barr virus and rheumatoid arthritis: is there a link? *Arthritis Res Ther.* 2006;8(1):204. doi: 10.1186/ar1893. Epub 2006 Jan 16.
39. Miceli-Richard C, Gestermann N, Armiel C, et al. Effect of methotrexate and anti TNF on Epstein-Barr virus T-cell response and viral load in patients with rheumatoid arthritis or spondiloarthropathies. *Arthritis Res Ther.* 2009;11(3):R77. doi: 10.1186/ar2708. Epub 2009 May 26.
40. Шестакова ИВ. Лечить или не лечить Эпштейна-Барр вирусную инфекцию: подробный обзор различных тактик. Инфекционные болезни. 2013;(3):12-24. [Shestakova IV. To treat or not to treat Epstein-Barr virus infection: a detailed overview of the different tactics. *Infektionnye bolezni.* 2013;(3):12-24. (In Russ.)].
41. Balandraud N, Guis S, Meynard JB, et al. Long-term treatment with methotrexate or tumor necrosis factor alpha inhibitors does not increase Epstein-Barr virus load in patient with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2007 Jun 15;57(5):762-7. doi: 10.1002/art.22783.
42. Balandraud N, Texier G, Rondier J, et al. Long term treatment with abatacept or tocolizumab does not increase Epstein-Barr virus load in patients with rheumatoid arthritis – a three years retrospective study. *PLoS One.* 2017 Feb 15;12(2):e0171623. doi: 10.1371/journal.pone.0171623. eCollection 2017.
43. Magnusson M, Brisslert N, Zendjanchi K, et al. Epstein-Barr virus in bone marrow of rheumatoid arthritis patients response to rituximab treatment. *Rheumatology (Oxford).* 2010 Oct;49(10):1911-9. doi: 10.1093/rheumatology/keq159. Epub 2010 Jun 14.
44. Takizawa Y, Inokuma S, Tanaka Y, et al. Clinical characteristics of cytomegalovirus infection in rheumatic diseases: multicenter survey in a large patient population. *Rheumatology (Oxford).* 2008 Sep;47(9):1373-8. doi: 10.1093/rheumatology/ken231. Epub 2008 Jun 24.
45. Belin V, Vignon E, Tebib J. Cytomegalovirus infection in a patients with rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine.* 2003 Aug;70(4):303-6. doi: 10.1016/s1297-319x(03)00049-6.
46. Gupta A, Batra C, Sen R, et al. Haemophagocytic syndrome secondary to cytomegalovirus infection in a infant. *J Cytol.* 2011 Jan;28(1):36-8. doi: 10.4103/0970-9371.76949.
47. Agut H, Bonnafous P, Goutheret-Dejean A. Update on infections with human herpesviruses 6A, 6B and 7. *Med Mal Infect.* 2017 Mar;47(2):83-91. doi: 10.1016/j.medmal.2016.09.004. Epub 2016 Oct 20.
48. Eliassen E, Krueger G, Luppi M, et al. Lymphoproliferative syndromes associated with human herpesvirus 6A and human herpesvirus 6B. *Mediterr J Hematol Infect Dis.* 2018 May 1;10(1):e2018035. doi: 10.4084/MJHID.2018.035. eCollection 2018.
49. Zaid A, Gerardin P, Tailor A, et al. Chikungunya Arthritis: implications of acute and chronic inflammation mechanisms on disease management. *Arthritis Rheumatol.* 2018 Apr;70(4):484-95. doi: 10.1002/art.40403. Epub 2018 Mar 23.
50. Белов БС, Буханова ДВ, Тарасова ГМ. Лихорадка чикунгунья: ревматологические аспекты. Современная ревматология. 2018;12(3):29-33. [Belov BS, Bukhanova DV, Tarasova GM. Chikungunya fever: rheumatological aspects. Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal. 2018;12(3):29-33. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2018-3-29-33
51. Becker J, Wintrop KL. Update on rheumatic manifestations of infectious diseases. *Curr Opin Rheumatol.* 2010 Jan;22(1):72-7. doi: 10.1097/BOR.0b013e328333b9f5.
52. Calabrese LH, Molloy ES. Progressive multifocal leukoencephalopathy in rheumatic diseases: assessing the risks of biological immunosuppressive therapies. *Ann Rheum Dis.* 2008 Dec;67 Suppl 3:iii64-5. doi: 10.1136/ard.2008.097972.
53. Adhikari SP, Meng S, Wu YY, et al. Epidemiology, causes, clinical manifestation and diagnosis, prevention and control of Coronavirus disease (COVID-19) during the early outbreak period: a scoping review. *Infect Dis Poverty.* 2020 Mar 17;9(1):29. doi: 10.1186/s40249-020-00646-x.
54. Насонов ЕЛ. Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19): размышления ревматолога. Научно-практическая ревматология. 2020;58(6):123-32. [Nasonov EL. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): reflections of a rheumatologist. Nauchno-prakticheskaya revmatologiya. 2020;58(6):123-32. (In Russ.)].

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

1.06.2020/14.07.2020/23.09.2020

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

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

The investigation has not been sponsored. The conflict of interest has not affected the results of the investigation. The author is solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. The author has participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by the author.

Балабанова Р.М. <https://orcid.org/0000-0003-1550-8213>

Коморбидные инфекции при спондилоартритах: современный взгляд на проблему

Муравьева Н.В., Белов Б.С., Баранова М.М., Коротаева Т.В.

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

В обзоре рассматривается проблема коморбидных инфекций (КИ) при анкилозирующем спондилиите и псoriатическом артрите (ПсА) как основных нозологических формах спондилоартритов (СпА). Проанализирована частота КИ на фоне терапии генно-инженерными биологическими препаратами и таргетными синтетическими базисными противовоспалительными препаратами. Сделано заключение, что проблема КИ при СпА заслуживает самого пристального внимания.

Показано значение превентивных мероприятий в отношении КИ при лечении СпА. В частности, отмечено, что в соответствии с обновленными рекомендациями EULAR и других научных ревматологических ассоциаций всем больным с иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями (включая СпА), получающим иммуносупрессивную терапию, рекомендуется иммунизация гриппозной и пневмококковой вакцинами из-за высокого риска летальных исходов, обусловленных инфекционной патологией дыхательных путей. При этом вакцинация показана даже больным с ожидаемым субоптимальным ответом. Приведены основные пункты рекомендаций медицинского совета Национального фонда борьбы с псориазом (Пс) по применению рекомбинантной вакцины против инфекции *Herpes zoster* (RHZV) у больных Пс/ПсА.

Необходимы дальнейшие исследования частоты и структуры КИ, а также влияния новых методов терапии на распространенность КИ у больных СпА. Важным направлением будущих исследований должно стать определение эффективности и безопасности вакцинации у данного контингента больных.

Ключевые слова: спондилоартриты; анкилозирующий спондилит; псoriатический артрит; коморбидные инфекции; генно-инженерные биологические препараты; таргетные синтетические базисные противовоспалительные препараты; вакцинация.

Контакты: Борис Сергеевич Белов; belovbor@yandex.ru

Для ссылки: Муравьева НВ, Белов БС, Баранова ММ, Коротаева ТВ. Коморбидные инфекции при спондилоартритах: современный взгляд на проблему. Современная ревматология. 2020;14(4):103–110. DOI: 10.14412/1996-7012-2020-4-103-110

Comorbid infections in spondyloarthritis: a modern view of the problem

Muravyeva N.V., Belov B.S., Baranova M.M., Korotaeva T.V.

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow

34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia

The review considers the problem of comorbid infections (CIs) in ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis (PsA) as the main nosological entities of spondyloarthritis (SpA). It analyzes the frequency of CIs during therapy with biological agents and targeted synthetic disease-modifying anti-rheumatic drugs. It is concluded that the problem of CI in SpA deserves the closest attention.

The review also shows the importance of preventive measures for CI in the treatment of SpA. It is in particular noted that in accordance with the updated guidelines of the European League Against Rheumatism and other rheumatology research associations, all patients with immune-mediated inflammatory rheumatic diseases (including SpA) on immunosuppressive therapy are recommended to get influenza and pneumococcal vaccines due to the high risk of death from respiratory tract infections. Moreover, vaccination is indicated even for patients with an expected suboptimal response. The review gives the main points of the recommendations of the Medical Board of the National Psoriasis (Ps) Foundation on the use of recombinant Herpes zoster vaccine in patients with Ps/PsA.

There is a need for further investigations of the frequency and pattern of CIs and the impact of new therapy options on the prevalence of CIs in patients with SpA. Determination of the effectiveness and safety of vaccination in this patient population should become an important area for future investigations.

Keywords: spondyloarthritis; ankylosing spondylitis; psoriatic arthritis; comorbid infections; biologic agents; targeted synthetic disease-modifying anti-rheumatic drugs; vaccination.

Contact: Boris Sergeevich Belov; belovbor@yandex.ru

For reference: Muravyeva NV, Belov BS, Baranova MM, Korotaeva TV. Comorbid infections in spondyloarthritis: a modern view of the problem. Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal. 2020;14(4):103–110. DOI: 10.14412/1996-7012-2020-4-103-110

Спондилоартриты (СпА) – группа хронических воспалительных заболеваний позвоночника, суставов, энthesисов, характеризующаяся общими клиническими, инструментальными и генетическими особенностями.

К ним относятся анкилозирующий спондилит (АС), псoriатический артрит (ПсА), СпА, ассоциированный с воспалительными заболеваниями кишечника, реактивный артрит [1].

Наибольший интерес среди перечисленных нозологий представляют АС и ПсА. Целью терапии этих заболеваний является достижение ремиссии или минимальной активности воспалительного процесса, замедление или предотвращение рентгенологического прогрессирования, улучшение качества жизни больных. Для реализации данной цели используется широкий спектр лекарственных препаратов: нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), глюкокортикоиды (ГК), синтетические базисные противовоспалительные препараты (сБПВП), таргетные синтетические базисные противовоспалительные препараты (тсБПВП) и генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) с разными механизмами действия [2, 3].

Хорошо известно, что у больных ревматоидным артритом (РА) применение ГК, сБПВП, тсБПВП и ГИБП ассоциируется с высоким риском развития коморбидных инфекций (КИ) разнообразной природы и локализации, в том числе оппортунистических, а также активации латентного туберкулеза (ТБ). Данные многочисленных зарубежных исследований и собственный опыт, подтверждающие эти положения, были освещены нами в ранее опубликованных обзорах и оригинальных работах [4–7]. Можно предполагать, что проблема КИ при СпА является не менее актуальной.

В настоящем обзоре анализируются данные литературы, касающиеся риска развития КИ при СпА (главным образом на фоне применения ГИБП и тсБПВП). Кроме того, рассматриваются КИ при псориазе (Пс) как частом спутнике ПсА.

Ингибиторы фактора некроза опухоли α

Выявление основных провоспалительных цитокинов, в первую очередь фактора некроза опухоли α (ФНО α), привело к созданию группы препаратов, блокирующих его действие, в которую вошли инфликсимаб (ИНФ), адалимумаб (АДА), этанерцепт (ЭТЦ), голимумаб (ГЛМ), цертолизумаб пэгол (ЦЗП). Ингибиторы ФНО α (иФНО α) показали высокую эффективность как при РА, так и при СпА (АС и ПсА). В то же время в реальной клинической практике при их назначении нередко отмечались возникновение и увеличение тяжести течения инфекционных осложнений, в частности оппортунистических, а также повышение риска реактивации латентного ТБ. Кроме того, выявлялись случаи тяжелых инфекций (сепсис, пневмония, поражение кожи и мягких тканей, бактериальный артрит и др.), в том числе с летальным исходом.

По данным итальянского регистра GISEA, включавшего 3321 пациента со СпА, получавшего иФНО α , как минимум одна серьезная КИ (СКИ) документирована у 259 (7,8%) больных, что составило 4,4 на 100 пациенто-лет. Максимальная частота СКИ зарегистрирована у больных ПсА – 5,2 на 100 пациенто-лет, несколько ниже она оказалась у пациентов с АС, недифференцированным СпА и энтеропатическим артритом – 4,3; 3,0 и 2,7 на 100 пациенто-лет соответственно. В 32% случаев развитие СКИ наблюдалось в первые 12 мес терапии. Наиболее частой локализацией СКИ были нижние дыхательные пути (НДП) и кожа. Среди случаев СКИ с верифицированным этиологическим агентом бактериальные инфекции составили 58,3%, грибковые – 10,2%, вирусные (включая *Herpes zoster*, HZ) – 5,6%. Риск СКИ при назначении ИНФ (6,1 на 100 пациенто-лет) был выше, чем при использовании АДА (2,99 на 100 пациенто-

лет) и ЭТЦ (3,61 на 100 пациенто-лет). По данным мультивариантного анализа, статистически значимыми предикторами СКИ были коморбидные состояния ($p<0,001$), возраст на момент начала терапии иФНО α ($p=0,03$), лечение ГК ($p=0,012$) и мужской пол ($p=0,012$). Авторы делают вывод о небольшом, но статистически значимом нарастании риска развития СКИ при лечении больных СпА иФНО α [8].

A. Fouque-Aubert и соавт. [9], используя данные PubMed, EMBASE и Cochrane (n=3345), показали, что у больных АС, принимавших только НПВП, риск развития СКИ был низким, в то время как у пациентов, получавших иФНО α , – высоким, однако значимых различий между группами не установлено.

D. Wallis и соавт. [10] проанализировали частоту инфекций у 440 больных аксиальным СпА. У 128 пациентов зарегистрированы 259 инфекций (23 – СКИ). В целом частота инфекций составила 15 на 100 пациенто-лет, частота СКИ – 1,3 на 100 пациенто-лет. 80% инфекций были бактериальными, 15% – вирусными. Наиболее часто диагностировались инфекции НДП, реже – кожи, мочевыводящих путей (МВП), верхних дыхательных путей (ВДП), синуситы и инфекции желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Частота инфекций в целом и СКИ в частности у больных, получавших иФНО α , и у пациентов, никогда не использовавших ГИБП, значимо не различалась. Напротив, риск развития инфекций нарастал при терапии сБПВП. Возраст, продолжительность заболевания, статус курения, значения BASFI, BASDAI, наличие сопутствующей патологии не ассоциировались с повышенным риском развития инфекций.

G.R. Burmester и соавт. [11] изучили долгосрочную безопасность АДА при различных иммуновоспалительных ревматических заболеваниях (ИВРЗ), в том числе у 1684 пациентов с АС. Частота любых инфекционных осложнений в этой группе не превышала 0,2 на 100 пациенто-лет. Не зарегистрировано ни одного случая активного ТБ и оппортунистических инфекций. Обновленный анализ долгосрочной безопасности АДА у пациентов с ИВРЗ (включая 3054 больных СпА) показал сопоставимый ее профиль: наиболее распространенными СКИ были целлюлит, аппендицит, дивертикулит, пиелонефрит и геморрагический цистит (по 0,3 на 100 пациенто-лет). Частота активного ТБ и оппортунистических инфекций не превышала 0,1 на 100 пациенто-лет [12].

S. Wang и соавт. [13] на основании данных PubMed, EMBASE и Cochrane (n=2403), показали, что частота развития КИ у больных АС при использовании иФНО α , плацебо и сБПВП сопоставима.

При Пс документировано нарастание риска инфекций как в целом, так и на фоне применения иФНО α . По данным крупного сравнительного исследования, частота СКИ у больных Пс значимо превышала таковую в контроле (скорректированное отношение риска, ОР 1,58; 95% доверительный интервал, ДИ 1,48–1,68). Риск КИ был аналогичным для больных Пс, получавших только местное лечение (ОР 1,54; 95% ДИ 1,44–1,65). При использовании фототерапии, препаратов для системного применения (ацитретин, циклоспорин) и/или при госпитализации ОР повышался до 1,85 (95% ДИ 1,44–1,65) [14]. Анализ базы данных медицинского страхования на Тайване выявил значимое нарастание частоты пневмонии у больных Пс (ОР 1,5; 95% ДИ 1,21–1,86). При этом риск госпитализации по поводу пнев-

монии значительно увеличивался у больных как легкими (ОР 1,36; 95% ДИ 1,09–1,70), так и среднетяжелыми/тяжелыми формами Пс (ОР 1,68; 95% ДИ 1,12–2,52) [15]. В ходе перекрестного исследования с использованием данных общенациональной выборки стационарных больных, наблюдавшихся на протяжении 10 лет, американские авторы показали, что у пациентов с Пс значительно повышался риск развития инфекций, вызванных метициллин-резистентным золотистым стафилококком (ОР 1,76; 95% ДИ 1,52–2,03), цеплюлита (ОР 3,21; 95% ДИ 3,12–3,30), *Herpes simplex*-вирусных инфекций (ОР 2,21; 95% ДИ 1,70–2,89), инфекционного артрита (ОР 1,82 95%; ДИ 1,58–2,09), остеомиелита (ОР 1,31; 95% ДИ 1,18–1,46), менингита (ОР 1,31; 95% ДИ 1,16–1,47), энцефалита (ОР 1,22; 95% ДИ 1,02–1,47) и ТБ (ОР 1–68; 95% ДИ 1,12–2,52) [16]. J. Takeshita и соавт. [17] проанализировали когорту больных Пс из крупной британской базы данных The Health Improvement Network. Отмечено значимое нарастание риска СКИ как в целом (ОР 1,21; 95% ДИ 1,18–1,23), так и у пациентов с умеренно тяжелыми/тяжелыми формами заболевания (ОР 1,63; 95% ДИ 1,52–1,75) по сравнению с референсной группой лиц без Пс. У больных с умеренно тяжелыми/тяжелыми формами Пс отмечен значимый риск развития оппортунистических КИ в целом (ОР 1,57; 95% ДИ 1,06–2,34) и HZ-инфекции в частности (ОР 1,17; 95% ДИ 1,06–1,30). Авторы полагают, что тяжесть заболевания является предиктором развития СКИ при Пс.

По данным ряда исследований, больные Пс, получавшие иФНО α , имеют значительно более высокий риск развития СКИ (см. таблицу).

По данным L. Quartuccio и соавт. [24], у больных ПсА и тяжелым Пс, получавших иФНО α , структура СКИ в зависимости от локализации была следующей: респираторный тракт – 35,4%, ЖКТ – 20%, сепсис – 10,8%, кожа и мягкие ткани – 7,7%, септический артрит – 6,1%, МВП, ТБ, герпетические инфекции – по 3,1%, прочие – 10,8%. В качестве значимых факторов риска СКИ фигурировали повышенный индекс коморбидности Чарлсона ($p<0,0001$) и ежегодное количество назначений сБПВП ($p<0,02$).

У пациентов с ПсА, включенных в британский регистр, частота СКИ на фоне терапии иФНО α (АДА, ИНФ, ЭТЦ)

составила 8,9% и была меньше таковой в контрольной группе (12,3%), в которую входили больные РА, получавшие сБПВП [25]. В исследовании RAPID-PsA, в котором оценивали эффективность и безопасность ЦЗП у больных ПсА, развитие СКИ наблюдалось у 4,1% больных, что составило 3,3 случая на 100 пациенто-лет [26]. По данным рандомизированного клинического исследования (РКИ) GO-REVEAL и его продолженной фазы, включавшей 394 больных ПсА, которые получали ГЛМ в дозе 50–100 мг каждые 4 нед, частота СКИ составила 3,8%, или 1,16 на 100 пациенто-лет [27].

D.H. Lim и соавт. [28] оценили риск развития HZ у больных АС, получавших иФНО α , сБПВП и только НПВП. Уровень заболеваемости HZ составил 11 на 1000 пациенто-лет. Наиболее часто HZ регистрировался у пациентов, которым назначали иФНО α и сБПВП. Факторами риска являлись женский пол и пожилой возраст, но не прием ГК. По данным других авторов, у больных Пс и ПсА, получавших монотерапию иФНО α , частота HZ составила 9,4 на 1000 пациенто-лет, при комбинированной терапии иФНО α и сБПВП и/или ГК – 11,9 на 1000 пациенто-лет [29].

Зарегистрированы случаи реактивации HBV/HCV-инфекции у больных Пс на фоне терапии иФНО α [30]. По данным K.W. Hagberg и соавт. [29], частота развития или реактивации гепатита С у больных Пс и ПсА, леченных иФНО α как в виде монотерапии, так и в сочетании с сБПВП и/или ГК, составила 0,6 на 1000 пациенто-лет. Поэтому в соответствии с современными рекомендациями необходимы определение маркеров гепатита В и С перед назначением иммуносупрессивных препаратов и тщательный мониторинг функции печени в процессе терапии.

Как известно, практически любой ГИБП (в большей или меньшей степени) может приводить к развитию ТБ. Особенно это характерно для иФНО α . Так, по данным шведских исследователей, при назначении иФНО α больным АС и ПсА риск развития ТБ повышается в 7,5 раза (95% ДИ 1,9–29) [31]. S.K. Lee и соавт. [32] показали, что у больных АС, получавших иФНО α , риск развития ТБ нарастал в 6 раз. При этом в 85% случаев регистрировался внелегочный ТБ. Фактором риска развития ТБ был низкий индекс массы тела [32, 33]. По данным турецких исследователей, примене-

Риск развития СКИ у больных Пс при лечении иФНО α
The risk for SCI in Ps patients in the treatment with TNF- α inhibitors

Авторы	Исследуемый препарат	Контроль	ОР (95% ДИ)
R.E. Kalb и соавт. [18]	АДА	Иные, кроме ГИБП	2,13 (1,33–3,41)
R.E. Kalb и соавт. [18]	ИНФ	Иные, кроме ГИБП	2,51 (1,45–4,33)
Z. Yiu и соавт. [19]	ЭТЦ	Иные, кроме ГИБП	0,93 (0,75–1,60)
P. Davila-Seijo и соавт. [20]	ЭТЦ	МТ	1,34 (1,02–1,76)
P. Davila-Seijo и соавт. [20]	ИНФ	МТ	1,71 (1,10–2,65)
I. Garcia-Doval и соавт. [21]	ИФНО α	Иные, кроме ГИБП	0,98 (0,80–1,19)
A.S. Dobry и соавт. [22]	ИФНО α	Иные, кроме ГИБП	1,31 (1,02–1,68)
C. Medina и соавт. [23]	ИФНО α	Иные, кроме ГИБП	1,40 (0,90–2,30)

Примечание. МТ – метотрексат.
Note. MTX – methotrexate.

ние иФНО α у больных ПсА приводило к 13-кратному нарастанию риска развития ТБ [34]. Опасность развития ТБ при использовании ГИБП (особенно иФНО α) непосредственно связана с распространением данной инфекции в популяции. Поэтому в России проблема снижения риска активного ТБ у ревматологических больных особенно актуальна, у этих пациентов обязательно проводится скрининг на ТБ перед началом лечения любым ГИБП с последующим регулярным обследованием для исключения развития активного ТБ и мониторинга латентного ТБ [35].

Таким образом, у больных СпА в целом наблюдается повышенный риск развития инфекций при использовании любых иФНО α . Это подтверждается данными метаанализа (24 996 пациентов), в котором показано, что применение иФНО α при ИВРЗ (РА, АС, ПсА) значимо повышает риск развития любой инфекции на 20%, СКИ – на 40%, ТБ – на 250% [36]. Вместе с тем, по данным некоторых исследователей, больные АС менее подвержены инфекциям на фоне терапии иФНО α , что объясняется их более молодым возрастом и более редким назначением ГК и сБПВП [37].

Устекинумаб

Устекинумаб (УСТ) – препарат человеческих моноклональных антител к ИЛ12/23. По данным крупных РКИ, частота СКИ при лечении УСТ была достаточно низкой и не превышала таковую в контрольных группах: PSUMMIT 1 – 0,8% (5 больных), PSUMMIT 2 – 0,96% (2 больных) [38]. В многоцентровом исследовании PSOLAR, включавшем более 4000 больных Пс, которые получали УСТ, ЭТЦ, АДА, ИНФ и сБПВП, частота СКИ составила 1,0; 2,58; 1,99; 2,12 и 3,01 на 100 пациенто-лет соответственно [39].

В интегрированный анализ безопасности УСТ, выполненный по данным 12 регистрационных исследований, было включено 3117 больных Пс, 1018 – ПсА, 1749 – болезнью Крона. Частота СКИ в указанных группах при лечении УСТ составила 1,4; 0,9 и 6,4 на 100 пациенто-лет соответственно. Оппортунистические инфекции зарегистрированы в 7 наблюдениях: кандидоз пищевода – в 3, ТБ, диссеминированный гистоплазмоз, листериозный менингит и НЗ-инфекция – по 1 [40].

На фоне терапии УСТ описаны случаи развития ТБ у пациентов с Пс [41, 42] и воспалительными заболеваниями кишечника [43, 44], а также реактивации HBV/HCV-инфекции у больных Пс [30].

Ингибиторы интерлейкина 17

К ингибиторам интерлейкина (ИЛ) 17 относят секукинумаб (СЕК) и иксекизумаб (ИКСЕ).

СЕК представляет собой человеческое моноклональное антитело, направленное против ИЛ17А. Показано, что опосредованный ИЛ17 сигнальный путь играет важную роль в хронизации синовиального воспаления, а также развитии костных эрозий, костных пролифераций и энтеозитов при СпА. ИЛ17 имеет важное значение для формирования иммунной защиты макроорганизма (в первую очередь кожи и слизистых оболочек) от *Candida albicans*. Следовательно, нарастающее применение СЕК может повлечь за собой увеличение числа кандидозных инфекций.

По данным РКИ III фазы (ERASURE, FIXTURE), включавших 2044 больных Пс, частота развития кандидоза у пациентов, получавших СЕК, была выше (4,7%), чем в группах

ЭТЦ (1,2%) и плацебо (0,3%) [45]. В РКИ FUTURE 2, включавшем 397 больных ПсА, кандидоз диагностирован в 11 (3,7%) наблюдениях только в группе СЕК. Во всех случаях кандидозная инфекция была локальной, легкой или средней степени тяжести и претерпела полное обратное развитие спонтанно или в результате противогрибковой терапии [46]. Учитывая повышенную склонность к развитию кандидоза при лечении СЕК, рекомендуется предварительный скрининг на *Candida spp.* и при необходимости проведение курсового лечения местными или системными противогрибковыми препаратами. В последнем случае средством выбора является флуконазол [47].

A. Deodhar и соавт. [48] оценили частоту инфекционных осложнений у больных Пс, ПсА и АС, длительно (4–5 лет) получающих СЕК. В указанных группах частота СКИ составила 1,4; 1,9 и 1,2, кандидозных инфекций – 2,2; 1,5, и 0,7 на 100 пациенто-лет соответственно.

ИКСЕ – гуманизированное моноклональное антитело к ИЛ17А и ИЛ17А/F из подкласса IgG4. Повышение концентрации ИЛ17А стимулирует пролиферацию и активацию кератиноцитов и, таким образом, играет ключевую роль в патогенезе Пс и ПсА. ИКСЕ селективно связывается с ИЛ17А и нейтрализует его активность, блокируя взаимодействие между ИЛ17А и его рецептором.

По данным D. Heijde и соавт. [49], после 16 нед терапии кандидозные инфекции и СКИ были зарегистрированы с одинаковой частотой (1%) у больных АС, которым назначали ИКСЕ и АДА. Через 52 нед лечения профиль безопасности ИКСЕ (в том числе в отношении СКИ) остался удовлетворительным [50].

Комплексный анализ трех исследований (SPIRIT-P1–P3), в которых участвовали 1118 больных ПсА, получавших ИКСЕ, показал, что наиболее распространенными инфекционными осложнениями были инфекции ВДП (назофарингит и бронхит). Частота СКИ в целом составила 1,3, в том числе пневмонии – 0,3, бронхита – 0,2, латентного ТБ, инфекций НДП и кандидоза пищевода – по 0,1 на 100 пациенто-лет. Частота прекращения лечения по причине СКИ достигла 1,2 на 100 пациенто-лет. Симптомы кандидоза наблюдались у 39 больных (2,1 на 100 пациенто-лет), однако лечение не было отменено ни в одном случае. Локальная НЗ-инфекция выявлена в 15 случаях (0,8 на 100 пациенто-лет) [51].

Эффективность и безопасность ИКСЕ и АДА у больных активным ПсА сопоставлялись в многоцентровом РКИ. В целом частота инфекционных осложнений (большинство из которых были легкими и умеренными) оказалась сходной в обеих группах: ИКСЕ – 36%, АДА – 31%. СКИ чаще наблюдались в группе АДА, а кандидозные инфекции – в группе ИКСЕ [52].

Удовлетворительный профиль безопасности СЕК и ИКСЕ при АС продемонстрировали Y. Yin и соавт. [53].

Как сообщают K.K. Wu и соавт. [54], терапия ингибиторами ИЛ17 не повышает риск развития НЗ у больных Пс, ПсА и АС. По данным других исследователей, у больных Пс и ПсА частота НЗ на фоне монотерапии ингибиторами ИЛ (в том числе ИЛ17, ИЛ12/23) составила 6,7 на 1000 пациенто-лет, при комбинированной терапии ингибиторами ИЛ и сБПВП и/или ГК – 10,3 на 1000 пациенто-лет [29].

Зарегистрированы случаи реактивации HBV/HCV-инфекции при Пс на фоне лечения ингибиторами ИЛ17 [30].

В другом исследовании показано, что частота развития или реактивации гепатита С у больных Пс и ПсА при терапии ингибиторами ИЛ (включая ИЛ17, ИЛ12/23) составляет 0,5 на 1000 пациенто-лет [29].

А. Deodhar и соавт. [48] на фоне терапии ингибиторами ИЛ17 у больных Пс, ПсА и АС не наблюдали значимого нарастания частоты ТБ. Сходные данные представили K.W. Hagberg и соавт. [29]: частота развития ТБ у больных Пс и ПсА, получавших ингибиторы ИЛ17, ИЛ12/23, не превышала 0,2 на 1000 пациенто-лет. Вместе с тем описан случай формирования первичной туберкулемы у больного АС, которому более 4 лет проводилась терапия СЕК [55].

Ингибиторы янус-киназ

К ингибиторам янус-киназ относятся тофаситиниб (ТОФА), барицитиниб (БАРИ), упадаситиниб (УПАДА), филогитиниб (ФИЛГО). В качестве «класс-специфической» неблагоприятной реакции при лечении этими препаратами рассматривается потенциальная реактивация латентной HZ-инфекции [56]. Так, для ТОФА показано, что препарат снижает производство интерферона α (тем самым способствуя уменьшению его антивирусного эффекта), уменьшает пролиферацию и активацию HZ-специфических CD4+ Т-клеток, подавляет экспрессию специфических рецепторов CXCR3 на указанных клетках у больных РА. Авторы полагают, что вакцинация против HZ, выполненная до начала применения ТОФА, может снизить риск развития этой инфекции [57].

G.R. Burmester и соавт. [58] выполнили интегрированный анализ безопасности ТОФА при ПсА по данным РКИ III фазы, долгосрочных продолженных и наблюдательных исследований. В когорте сопоставления доз препарата СКИ зарегистрированы у 2 (1,3 на 100 пациенто-лет) и 3 (2,0 на 100 пациенто-лет) больных из групп, получавших ТОФА по 10 и 20 мг соответственно. Среди всех пациентов, которым назначали ТОФА в рамках III фазы и продолженных исследований, СКИ наблюдались у 11 больных (1,4 на 100 пациенто-лет) во время лечения и спустя 28 дней после его окончания. В группах сравнения в зависимости от схемы терапии частота СКИ была следующей: ГИБП – 2,2–2,5, ГИБП + сБПВП – 2,3–2,8, иФНО- α – 2,2–2,5, иФНО- α + сБПВП – 2,2–2,7, АДА – 1,1–1,3, ЭТЦ – 1,4–1,7, ИНФ – 3,9–4,6, ГЛМ – 2,9, ЦЗП – 7,9–8,1, апремиласт (АПР) – 4,3 на 100 пациенто-лет соответственно.

В рамках II–III фаз РКИ и продолженных исследований было показано нарастание частоты HZ-инфекции у больных Пс, получавших ТОФА [59]. G.R. Burmester и соавт. [58], анализируя результаты применения ТОФА при ПсА, установили, что частота HZ-инфекции составила 2,0 (при суточной дозе препарата 10 мг), 2,7 (20 мг) и 2,1 (суммарно на 100 пациенто-лет). Авторы подчеркивают, что эти показатели были несколько ниже, чем в клинических исследованиях ТОФА при РА.

По предварительным данным многоцентрового РКИ, у больных АС, получавших в течение 14 нед УПАДА, не зарегистрировано ни одного случая СКИ и HZ [60]. Удовлетворительный профиль безопасности продемонстрирован в 12-недельном РКИ ФИЛГО у больных АС: у 2 пациентов выявлен назофарингит, у 1 – пневмония, случаев HZ не было [61]. Однако авторы справедливо замечают, что требуются дальнейшие исследования на больших выборках больных и большей продолжительности.

Апремиласт

АПР – таблетированный ингибитор фосфодиэстеразы 4 типа (ФДЭ4), которая разрушает циклический аденоzin-монофосфат. Увеличение содержания последнего в клетках, экспрессирующих ФДЭ4, сопровождается подавлением синтеза провоспалительных цитокинов, в том числе ФНО α , интерферона γ , ИЛ 12, 17, 22, 23 и хемокинов (CXCL9, CXCL10 и CCL4). Таким образом, АПР действует на начальном этапе воспалительного каскада и регулирует производство многочисленных компонентов воспалительного ответа [62].

Применение АПР при Пс/ПсА ассоциировалось с низкой частотой СКИ (пневмония, инфекции МВП, дивертикулит) – 0,7 и 1,0 на 100 пациенто-лет при длительности терапии 52 нед и \geq 3 лет соответственно [63]. Американские авторы на основании базы данных MarketScan, включающей более 130 тыс. больных Пс и ПсА, показали, что частота возникновения или обострения ТБ, гепатита С и HZ при монотерапии АПР составила 0,2, 0,6 и 6,4 на 1000 пациенто-лет соответственно [29].

В рамках рассматриваемой темы мы провели одномоментное ретроспективное исследование, в которое вошли 70 больных СпА, госпитализированных в ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой». 27% пациентов сообщили о более частом развитии КИ после дебюта СпА. У больных, получающих иммуносупрессивные препараты (ГК, МТ, иФНО α), отмечено увеличение частоты HZ, острых респираторных вирусных инфекций, пневмонии, кандидоза кожи и слизистых оболочек. Кроме того, на фоне лечения ИНФ был диагностирован случай ТБ внутригрудных лимфатических узлов. 40% больных отметили более тяжелое течение КИ на фоне СпА (5 из них не получали иммуносупрессивные препараты). Временная отмена терапии в связи с развитием КИ имела место у 36% больных. Обострение СпА после перенесенной КИ диагностировано у 32 больных (6 из них иммуносупрессивную терапию не назначали) [64]. Полученные нами предварительные данные свидетельствуют об актуальности проблемы КИ у больных СпА.

Вакцинация

В соответствии с обновленными рекомендациями EULAR (European League Against Rheumatism) [65] и других научных ревматологических ассоциаций всем больным ИВРЗ (включая СпА), получающим иммуносупрессивную терапию, настоятельно рекомендуется иммунизация гриппозной и пневмококковой вакцинами из-за высокого риска летальных исходов, обусловленных инфекционной патологией дыхательных путей. При этом вакцинация показана даже больным с ожидаемым субоптимальным ответом.

В 2019 г. эксперты медицинского совета Национального фонда борьбы с псориазом опубликовали рекомендации по применению рекомбинантной вакцины против HZ-инфекции (RHZV) у больных Пс/ПсА [66]. Основные пункты этих рекомендаций следующие:

1. RHZV предпочтительнее, чем живая аттенуированная вакцина.
2. По возможности RHZV следует назначать до начала системной терапии, но применение этой вакцины безопасно на фоне терапии сБПВП и ГИБП.

ОБЗОРЫ / REVIEWS

3. RHZV следует назначать всем больным старше 50 лет и пациентам моложе 50 лет, получающим ТОФА, системные ГК или комбинированную (ГИБП + сБПВП) терапию, так как у них повышен риск возникновения HZ-инфекции.

4. Применение RHZV у больных моложе 50 лет, находящихся на иной иммуносупрессивной терапии, обсуждается индивидуально в каждом случае.

Таким образом, проблема КИ при СпА заслуживает самого серьезного внимания. Необходимы дальнейшие исследования частоты и структуры КИ, а также влияния новых методов терапии на распространенность КИ у больных СпА. Более того, важным направлением будущих исследований является определение эффективности и безопасности вакцинации у данного контингента больных.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Эрдес ШФ, Ребров АП, Дубинина ТВ и др. Сpondiloартриты: 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. Анкилозирующий спондилит. В кн.: Насонов ЕЛ, редактор. Российские клинические рекомендации. Ревматология. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2017. С. 58-86. [Erdes ShF. Ankylosing spondylitis. In: Nasonov EL, editor. *Rossiiskie klinicheskie rekomendatsii. Revmatologiya* [Russian clinical guidelines. Rheumatology]. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. P. 58-86].
3. Коротаева ТВ. Псoriатический артрит. В кн.: Насонов ЕЛ, редактор. Российские клинические рекомендации. Ревматология. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2017. С. 87-112. [Korotaeva TV. Psoriatic arthritis [Psoriatic arthritis]. In: Nasonov EL, editor. *Rossiiskie klinicheskie rekomendatsii. Revmatologiya* [Russian clinical guidelines. Rheumatology]. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. P. 87-112].
4. Белов БС, Наумцева МС, Тарасова ГМ, Буханова ДВ. Биологическая терапия и инфекции у больных ревматоидным артритом: современные аспекты. Медицинский совет. 2016;(11):106-16. [Belov BS, Naumtseva MS, Tarasova GM, Buxanova DV. Biological therapy and infection in rheumatoid arthritis patients: modern aspects. *Meditinskii Sovet*. 2016;(11):106-16. (In Russ.)].
5. Белов БС, Тарасова ГМ, Буханова ДВ. Коморбидные инфекции у больных ревматоидным артритом: status praesens. Современная ревматология. 2019;13(3):102-8. [Belov BS, Tarasova GM, Buxanova DV. Comorbid infections in patients with rheumatoid arthritis: status praesens. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2019;13(3):102-8. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2019-3-102-108
6. Полянская МВ. Пневмония у пациентов с ревматическими заболеваниями: частота встречаемости, клиническая картина, факторы риска. Автореф. дисс. канд. мед. наук. Москва; 2009. 24 с. [Polyanskaya MV. Pneumonia in patients with rheumatic diseases: frequency, clinical picture, risk factors. Autoref. diss. cand. med. sci. Moscow; 2009. 24 p.].
7. Буханова ДВ, Белов БС, Тарасова ГМ и др. Коморбидные инфекции при ревматических заболеваниях (по данным ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой). Медицинский совет. 2019;(9):86-91. [Bukhanova DV, Belov BS, Tarasova GM, et al. Comorbid infections in rheumatic diseases (according to V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology). *Meditinskii Sovet*. 2019;(9):86-91. (In Russ.)].
8. Atzeni F, Sarzi-Puttini P, Sebastiani M, et al. Rate of serious infections in spondyloarthropathy patients treated with anti-tumour necrosis factor drugs: a survey from the Italian registry GISEA. *Clin Exp Rheumatol*. Jul-Aug 2019;37(4):649-55. Epub 2019 Feb 11.
9. Fouque-Aubert A, Jette-Paulin L, Combescure C. Serious infections in patients with ankylosing spondylitis with and without TNF blockers: a systematic review and meta-analysis of randomised placebo-controlled trials. *Ann Rheum Dis*. 2010 Oct;69(10): 1756-61. doi: 10.1136/ard.2008.098822. Epub 2009 Jul 28.
10. Wallis D, Thavaneswaran A, Haroon N, et al. Tumour necrosis factor inhibitor therapy and infection risk in axial spondyloarthritis: results from a longitudinal observational cohort. *Rheumatology (Oxford)*. 2015 Jan; 54(1):152-6. doi: 10.1093/rheumatology/keu255. Epub 2014 Aug 13.
11. Burmester GR, Panaccione R, Gordon R, et al. Adalimumab: long-term safety in 23,458 patients from global clinical trials in rheumatoid arthritis, juvenile idiopathic arthritis, ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, psoriasis and Crohn's disease. *Ann Rheum Dis*. 2013 Apr;72(4):517-24. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-201244. Epub 2012 May 5.
12. Burmester GR, Gordon KB, Rosenbaum JT, et al. Long-term safety of adalimumab in 29,967 adult patients from global clinical trials across multiple indications: an updated analysis. *Adv Ther*. 2020 Jan;37(1):364-80. doi: 10.1007/s12325-019-01145-8. Epub 2019 Nov 20.
13. Wang S, He Q, Shuai Z. Risk of serious infection in biological treatment of patients with ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis: a meta-analysis. *Clin Rheumatol*. 2018 Feb;37(2): 439-50. doi: 10.1007/s10067-017-3966-1. Epub 2017 Dec 30.
14. Wakkee M, de Vries E, van den Haak P, Nijsten T. Increased risk of infectious disease requiring hospitalization among patients with psoriasis: a population-based cohort. *J Am Acad Dermatol*. 2011 Dec;65(6):1135-44. doi: 10.1016/j.jaad.2010.08.036. Epub 2011 Jun 12.
15. Kao LT, Lee CZ, Liu SP, et al. Psoriasis and the risk of pneumonia: a population-based study. *PLoS One*. 2014 Dec 26;9(12): e116077. doi: 10.1371/journal.pone.0116077. eCollection 2014.
16. Hsu DY, Gordon K, Silverberg JI. Serious infections in hospitalized patients with psoriasis in the United States. *J Am Acad Dermatol*. 2016 Aug;75(2):287-96. doi: 10.1016/j.jaad.2016.04.005. Epub 2016 Jun 17.
17. Takeshita J, Shin DB, Oggie A, Gelfand JM. Risk of serious infection, opportunistic infection, and herpes zoster among patients with psoriasis in the United Kingdom. *J Invest Dermatol*. 2018 Aug;138(8):1726-35. doi: 10.1016/j.jid.2018.01.039. Epub 2018 Mar 2.
18. Kalb RE, Fiorentino DF, Lebwohl MG, et al. Risk of Serious Infection with Biologic and Systemic Treatment of Psoriasis: Results From the Psoriasis Longitudinal Assessment and Registry (PSOLAR). *JAMA Dermatol*. 2015 Sep;151(9):961-9. doi: 10.1001/jamadermatol.2015.0718.
19. Yiu ZZN, Smith CH, Ashcroft DM, et al. Risk of Serious Infection in Patients with Psoriasis Receiving Biologic Therapies: a Prospective Cohort Study from the British Association of Dermatologists Biologic Interventions Register (BADBIR). *J Invest Dermatol*. 2018 Mar;138(3):534-41. doi: 10.1016/j.jid.2017.10.005. Epub 2017 Oct 17.
20. Davila-Seijo P, Dauden E, Descalzo MA, et al. Infections in Moderate to Severe Psoriasis Patients Treated with Biological Drugs Compared to Classic Systemic Drugs: Findings from the BIOBADADERM Registry. *J Invest Dermatol*. 2017 Feb;137(2):313-21. doi: 10.1016/j.jid.2016.08.034. Epub 2016 Sep 25.
21. Garcia-Doval I, Cohen AD, Cazzaniga S, et al. Risk of serious infections, cutaneous bacterial infections, and granulomatous infections in patients with psoriasis treated with anti-tumor necrosis factor agents versus classic therapies: Prospective meta-analysis of Psonet registries. *J Am Acad Dermatol*. 2017 Feb; 76(2):299-308.e16. doi: 10.1016/j.jaad.2016.07.039. Epub 2016 Sep 29.
22. Dobry AS, Quesenberry CP, Ray GT, et al. Serious infections among a large cohort of

ОБЗОРЫ / REVIEWS

- subjects with systemically treated psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 2017 Nov;77(5):838-44. doi: 10.1016/j.jaad.2017.07.047. Epub 2017 Sep 13.
23. Medina C, Carretero G, Ferrandiz C, et al. Safety of classic and biologic systemic therapies for the treatment of psoriasis in elderly: an observational study from national BIOBADADERM registry. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2015 May;29(5):858-64. doi: 10.1111/jdv.12688. Epub 2014 Sep 3.
24. Quartuccio L, Zabotti A, Del Zotto S, et al. Risk of serious infection among patients receiving biologics for chronic inflammatory diseases: Usefulness of administrative data. *J Adv Res.* 2018 Sep 19;15:87-93. doi: 10.1016/j.jare.2018.09.003. eCollection 2019 Jan.
25. Saad AA, Ashcroft DM, Watson KD, et al. Efficacy and safety of anti-TNF therapies in psoriatic arthritis: an observational study from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Rheumatology (Oxford).* 2010 Apr; 49(4):697-705. doi: 10.1093/rheumatology/kep423. Epub 2010 Jan 7.
26. Mease P, Deodhar A, Fleischmann R, et al. Effect of certolizumab pegol over 96 weeks in patients with psoriatic arthritis with and without prior antitumour necrosis factor exposure. *RMD Open.* 2015 Jun 25;1(1): e000119. doi: 10.1136/rmdopen-2015-000119. eCollection 2015.
27. Kavanaugh A, McInnes IB, Mease P, et al. Clinical efficacy, radiographic and safety findings through 5 years of subcutaneous golimumab treatment in patients with active psoriatic arthritis: results from a long-term extension of a randomised, placebo-controlled trial (the GO-REVEAL study). *Ann Rheum Dis.* 2014 Sep;73(9):1689-94. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204902. Epub 2014 Apr 19.
28. Lim DH, Kim YJ, Hong S, et al. The risk of herpes zoster in patients with ankylosing spondylitis: analysis of the Korean National Health Insurance Service – sample cohort database. *Mod Rheumatol.* 2018 Jan;28(1): 168-73. doi: 10.1080/14397595.2017.1325034. Epub 2017 May 26.
29. Hagberg KW, Persson R, Vasilakis-Scaramozza C, et al. Herpes Zoster, Hepatitis C, and Tuberculosis Risk with Apremilast Compared to Biologics, DMARDs and Corticosteroids to Treat Psoriasis and Psoriatic Arthritis. *Clin Epidemiol.* 2020 Feb 12;12:153-61. doi: 10.2147/CLEP.S239511. eCollection 2020.
30. Snast I, Atzmony L, Braun M, et al. Risk for hepatitis B and C virus reactivation in patients with psoriasis on biologic therapies: A retrospective cohort study and systematic review of the literature. *J Am Acad Dermatol.* 2017 Jul;77(1):88-97.e5. doi: 10.1016/j.jaad.2017.01.037. Epub 2017 May 9.
31. De Vries MK, Arkema EV, Jonsson J, et al. Tuberculosis Risk in Ankylosing Spondylitis, Other Spondyloarthritis, and Psoriatic Arthritis in Sweden: A Population-Based Cohort Study. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2018 Oct;70(10):1563-67. doi: 10.1002/acr.23487. Epub 2018 Sep 4.
32. Lee SK, Kim SY, Kim EY, et al. Mycobacterial infections in patients treated with tumor necrosis factor antagonists in South Korea. *Lung.* 2013 Oct;191(5):565-71. doi: 10.1007/s00408-013-9481-5. Epub 2013 Jun 1.
33. Kim HW, Park JK, Yang JA, et al. Comparison of tuberculosis incidence in ankylosing spondylitis and rheumatoid arthritis during tumor necrosis factor inhibitor treatment in an intermediate burden area. *Clin Rheumatol.* 2014 Sep;33(9):1307-12. doi: 10.1007/s10067-013-2387-z. Epub 2013 Sep 22.
34. Aydin V, Akici A, Isli F. Relative risk of tuberculosis in patients with rheumatic diseases managed with anti-tumour necrosis factor-alpha therapy: A nationwide cohort study. *J Clin Pharm Ther.* 2019 Aug;44(4):553-60. doi: 10.1111/jcpt.12814. Epub 2019 Feb 14.
35. Лукина ГВ, Борисов СЕ. Скрининг и мониторинг туберкулезной инфекции у больных ревматическими заболеваниями, получающими генно-инженерные биологические препараты. В кн.: Насонов ЕЛ, редактор. Российские клинические рекомендации. Ревматология. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2017. С. 394-410. [Lukina GV, Borisov SE. Screening and monitoring of tuberculosis infection in patients with rheumatic diseases receiving genetically engineered biological drugs. In: Nasonov EL, editor. Rossiiskie klinicheskie rekomendatsii. Revmatologiya [Russian clinical guidelines. Rheumatology]. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. P. 394-410].
36. 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.
37. Wronski J, Fiedor P. The safety profile of tumor necrosis factor inhibitors in ankylosing spondylitis: are TNF inhibitors safer than we thought? *J Clin Pharmacol.* 2019 Apr;59(4): 445-62. doi: 10.1002/jcpt.1348. Epub 2018 Nov 26.
38. McKeage K. Ustekinumab: A Review of Its Use in Psoriatic Arthritis. *Drugs.* 2014 Jun; 74(9):1029-39. doi: 10.1007/s40265-014-0242-4.
39. Ritchlin CT, Stahle M, Poulin Y, et al. Serious infections in patients with self-reported psoriatic arthritis from the Psoriasis Longitudinal Assessment and Registry (PSOLAR) treated with biologics. *BMC Rheumatol.* 2019 Nov 28;3:52. doi: 10.1186/s41927-019-0094-3. eCollection 2019.
40. Ghosh S, Gensler LS, Yang Z, et al. Ustekinumab Safety in Psoriasis, Psoriatic Arthritis, and Crohn's Disease: An Integrated Analysis of Phase II/III Clinical Development Programs. *Drug Saf.* 2019 Jun;42(6):751-68. doi: 10.1007/s40264-019-00797-3.
41. Lynch M, Roche L, Horgan M, et al. Peritoneal tuberculosis in the setting of ustekinumab treatment for psoriasis. *JAAD Case Rep.* 2017 Apr 14;3(3):230-32. doi: 10.1016/j.jdcr.2017.02.001. eCollection 2017 May.
42. Tsai TF, Ho JC, Song M, et al. Efficacy and safety of ustekinumab for the treatment of moderate-to-severe psoriasis: a phase III, randomized, placebo-controlled trial in Taiwanese and Korean patients (PEARL). *J Dermatol Sci.* 2011 Sep;63(3):154-63. doi: 10.1016/j.jdermsci.2011.05.005. Epub 2011 May 20.
43. Verstockt B, Deleeneher B, van Assche G, et al. A safety assessment of biological therapies targeting the IL-23/IL-17 axis in inflammatory bowel diseases. *Expert Opin Drug Saf.* 2017 Jul;16(7):809-21. doi: 10.1080/14740338.2017.1338273. Epub 2017 Jun 9.
44. Feagan BG, Sandborn WJ, Gasink C, et al. Ustekinumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med.* 2016 Nov 17;375(20):1946-60. doi: 10.1056/NEJMoa1602773.
45. Langley RG, Elewski BE, Lebwohl M, et al. Secukinumab in plaque psoriasis – results of two phase 3 trials. *N Engl J Med.* 2014 Jul 24;371(4):326-38. doi: 10.1056/NEJMoa1314258. Epub 2014 Jul 9.
46. 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.
47. Saunte DM, Mrowietz U, Puig L, Zachariae C. Candida infections in psoriasis and psoriatic arthritis patients treated with IL-17 inhibitors and their practical management. *Br J Dermatol.* 2017 Jul;177(1):47-62. doi: 10.1111/bjd.15015. Epub 2017 Jun 1.
48. Deodhar A, Mease PJ, McInnes IB, et al. Long-term safety of secukinumab in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis: integrated pooled clinical trial and post-marketing surveillance data. *Arthritis Res Ther.* 2019 May 2;21(1):111. doi: 10.1186/s13075-019-1882-2.
49. Heijde D, Wei J, Dougados M, et al. Ixekizumab, an interleukin-17A antagonist in the treatment of ankylosing spondylitis or radiographic axial spondyloarthritis in patients previously untreated with biological disease-modifying anti-rheumatic drugs (COAST-V): 16-week results of a phase 3 randomised, double-blind, active-controlled and placebo-controlled trial. *Lancet.* 2018 Dec 8;392(10163):2441-51. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31946-9. Epub 2018 Oct 22.
50. Deodhar A, Heijde D, Gensler L, et al. Ixekizumab for patients with non-radiographic axial spondyloarthritis (COAST-X): a randomized, placebo-controlled trial. *Lancet.*

ОБЗОРЫ / REVIEWS

- 2020 Jan 4;395(10217):53-64.
doi: 10.1016/S0140-6736(19)32971-X.
Epub 2019 Dec 5.
51. Combe B, Rahman P, Kameda H, et al. Safety results of ixekizumab with 1822.2 patient-years of exposure: an integrated analysis of 3 clinical trials in adult patients with psoriatic arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2020 Jan 21;22(1):14. doi: 10.1186/s13075-020-2099-0.
52. Mease PJ, Smolen JS, Behrens F, et al. 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.
53. Yin Y, Wang M, Liu M, et al. Efficacy and safety of IL-17 inhibitors for the treatment of ankylosing spondylitis: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Res Ther.* 2020 May 12;22(1):111. doi: 10.1186/s13075-020-02208-w.
54. Wu KK, Lee MP, Lee EB, Wu JJ. Risk of herpes zoster with IL-17 inhibitor therapy for psoriasis and other inflammatory conditions. *J Dermatolog Treat.* 2020 Jun;31(4):359-65. doi: 10.1080/09546634.2019.1597246. Epub 2019 Apr 2.
55. Braun J, Baraliakos X, Deodhar A, et al. Secukinumab shows sustained efficacy and low structural progression in ankylosing spondylitis: 4-year results from the MEASURE 1 study. *Rheumatology (Oxford).* 2019 May 1;58(5):859-68. doi: 10.1093/rheumatology/key375.
56. Atzeni F, Talotta R, Nucera V, et al. Adverse events, clinical considerations and management recommendations in rheumatoid arthritis patients treated with JAK inhibitors. *Expert Rev Clin Immunol.* 2018 Nov;14(11):945-56. doi: 10.1080/1744666X.2018.1504678. Epub 2018 Aug 21.
57. Almanzar G, Kienle F, Schmalzing M, et al. Tofacitinib modulates the VZV-specific CD4+ T cell immune response in vitro in lymphocytes of patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2019 Nov 1;58(11):2051-60. doi: 10.1093/rheumatology/kez175.
58. Burmester GR, Curtis JR, Yun H, et al. An Integrated Analysis of the Safety of Tofacitinib in Psoriatic Arthritis across Phase III and Long-Term Extension Studies with Comparison to Real-World Observational Data. *Drug Saf.* 2020 Apr;43(4):379-92. doi: 10.1007/s40264-020-00904-9.
59. Winthrop KL, Lebwohl M, Cohen AD, et al. Herpes zoster in psoriasis patients treated with tofacitinib. *J Am Acad Dermatol.* 2017 Aug;77(2):302-09. doi: 10.1016/j.jaad.2017.03.023.
60. Heijde D, Song IH, Pangan A, et al. Efficacy and safety of upadacitinib in patients with active ankylosing spondylitis (SELECT-AXIS1): a multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 2/3 trial. *Lancet.* 2019 Dec 7;394(10214):2108-117. doi: 10.1016/S0140-6736(19)32534-6. Epub 2019 Nov 12.
61. Heijde D, Baraliakos X, Gensler L, et al. Efficacy and safety of filgotinib, a selective janus kinase 1 inhibitor, in patients with active ankylosing spondylitis (TORTUGA): results from a randomized, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet.* 2018 Dec 1;392(10162):2378-87. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32463-2. Epub 2018 Oct 22.
62. Haber SL, Hamilton S, Bank M, et al. Apremilast: a novel drug for treatment of psoriasis and psoriatic arthritis. *Ann Pharmacother.* 2016 Apr;50(4):282-90. doi: 10.1177/1060028015627467. Epub 2016 Jan 18.
63. Keating GM. Apremilast: A Review in Psoriasis and Psoriatic Arthritis. *Drugs.* 2017 Mar;77(4):459-72. doi: 10.1007/s40265-017-0709-1.
64. Баранова ММ, Муравьева НВ, Белов БС, Коротаева ТВ. Частота и структура коморбидных инфекций у больных спондилоартритами (предварительные результаты). В кн.: Всероссийский терапевтический конгресс с международным участием «Боткинские чтения». Сборник тезисов. Санкт-Петербург; 2020. С. 26. [Baranova MM, Murav'eva NV, Belov BS, Korotaeva TV. Frequency and structure of comorbid infections in patients with spondyloarthritis (preliminary results). In: Vserossiiskii terapevicheskii kongress s mezhdunarodnym uchastiem «Botkinskie chteniya». Sbornik tezisov [All-Russian therapeutic Congress with international participation «Botkin Readings». Book of abstracts]. Saint-Petersburg; 2020. P. 26].
65. Furer V, Rondaan C, Heijstek MW, et al. 2019 update of EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis.* 2020 Jan;79(1):39-52. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215882. Epub 2019 Aug 14.
66. Baumrin E, van Voorhees A, Garg A, et al. A systematic review of herpes zoster incidence and consensus recommendations on vaccination in adult patients on systemic therapy for psoriasis or psoriatic arthritis: From the Medical Board of the National Psoriasis Foundation. *J Am Acad Dermatol.* 2019 Jul;81(1):102-10. doi: 10.1016/j.jaad.2019.03.017. Epub 2019 Mar 15.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

13.06.2020/15.08.2020/20.08.2020

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья подготовлена в рамках Научно-исследовательских работ по теме «Коморбидные инфекции при ревматических заболеваниях и проблемы безопасности антиревматической терапии» (AAAA-A19-119021190148-3, 0514-2019-0005).

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

The article has been prepared within the framework of researches on the topic «Comorbid infections in rheumatic diseases and the safety problems of antirheumatic therapy» (AAAA-A19-119021190148-3, 0514-2019-0005).

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.

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

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

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

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

Биоактивный концентрат мелкой морской рыбы: оценка эффективности и безопасности препарата на основании анализа 37 клинических исследований

Каратеев А.Е.

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

Инъекционный препарат Альфлутоп® (биоактивный концентрат мелкой морской рыбы, БКММР) относится к фармакологической группе симптоматических лекарственных средств замедленного действия (symptomatic slow acting drugs for osteoarthritis, SYSADOA). Этот препарат широко используется в нашей стране на протяжении 25 лет. За это время в России и странах постсоветского пространства было проведено 37 его клинических исследований (n=3676), главным образом у пациентов с остеоартритом (OA) коленного сустава (КС) и неспецифической болью в спине. В основном это открытые исследования, существенная часть из которых выполнена на хорошем методическом уровне, с использованием активного контроля и современных методов оценки результатов лечения. Две работы представляют собой двойные слепые плацебо-контролируемые исследования (ДСПКИ), проведенные с соблюдением современных требований доказательной медицины, – это оценка эффективности БКММР при OA КС и вертеброгенной лumboschialgia. Все исследования показали хороший терапевтический потенциал БКММР: в среднем после курсового применения препарата отмечается снижение интенсивности боли на 40–60% по сравнению с исходным уровнем. Двухлетнее ДСПКИ эффективности БКММР при OA КС также подтвердило наличие у БКММР значимого структурно-модифицирующего действия. При этом, по данным всех работ, БКММР хорошо переносился и очень редко вызывал нежелательные реакции, требовавшие прерывания лечения.

Ключевые слова: биоактивный концентрат мелкой морской рыбы; остеоартрит; неспецифическая боль в спине; тендинит; бурсит; трохантерит; эпикондилит; эффективность; безопасность.

Контакты: Андрей Евгеньевич Каратеев; akarat@yandex.ru

Для ссылки: Каратеев А.Е. Биоактивный концентрат мелкой морской рыбы: оценка эффективности и безопасности препарата на основании анализа 37 клинических исследований. Современная ревматология. 2020;14(4):111–124.

DOI: 10.14412/1996-7012-2020-4-111-124

Bioactive concentrate from small sea fish: evaluation of the efficacy and safety of the drug on the basis of the analysis of 37 clinical trials

Karateev A.E.

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

Injectable Alflutop® (the bioactive concentrate from small sea fish (BCSSF)) belongs to the pharmacological group of symptomatic slow-acting drugs for osteoarthritis. This drug has been widely used in our country for 25 years. During this time, 37 of its clinical trials (n=3676) have been conducted in Russia and post-Soviet countries, mainly in patients with knee osteoarthritis (OA) and nonspecific back pain. These are mainly open-label trials, a major portion of which has been performed at the good methodological level, by using active control and up-to-date methods to assess treatment results. Two works are double-blind placebo-controlled trials (DBPCTs) conducted in compliance with the modern requirements of evidence-based medicine – this is an evaluation of the efficacy of BCSSF in knee OA and vertebrogenic lumbar ischialgia. All the trials have shown a good therapeutic potential of BCSSF: on the average, after the cycle use of the agent, there is a 40–60% decrease in pain intensity as compared to the baseline level. A two-year DBPCT of the efficacy of BCSSF in knee OA has also confirmed that the concentrate has a structure-modifying effect. At the same time, all the trials have demonstrated that BCSSF is well tolerated and very rarely causes adverse reactions that require discontinuation of treatment.

Keywords: bioactive concentrate from small sea fish; osteoarthritis; nonspecific back pain; tendinitis; bursitis; trochanteritis; epicondylitis; efficacy; safety.

Contact: Andrey Evgenyevich Karateev; akarat@yandex.ru

For reference: Karateev AE. Bioactive concentrate from small sea fish: evaluation of the efficacy and safety of the drug on the basis of the analysis of 37 clinical trials. Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal. 2020;14(4):111–124.

DOI: 10.14412/1996-7012-2020-4-111-124

В последние годы кардинально изменились подходы к диагностике и лечению наиболее распространенного заболевания суставов – остеоартрита (OA) [1]. Еще полтора десятилетия назад OA рассматривался большинством врачей как неуклонно прогрессирующая «возрастная» патология с безысходным функциональным прогнозом, предсказуемым ухудшением качества жизни и инвалидизацией пациентов, но в целом достаточно безопасная в отношении развития угрожающей органной патологии. Соответственно, и тактика лечения OA заключалась в использовании «по требованию» симптоматических обезболивающих средств, физиотерапевтических методик, реабилитации и ожидании неизбежной хирургической операции [2, 3].

Сегодня ситуация изменилась. Во-первых, доказано, что OA – вовсе не «бездидная» патология пожилых людей, а серьезное, угрожающее жизни заболевание. Основные проявления OA – хроническая боль, по интенсивности не уступающая выраженности болевых ощущений при таких иммуновоспалительных ревматических заболеваниях, как ревматоидный артрит; метаболические нарушения, сопровождающиеся системной воспалительной активностью; гиподинамия и саркопения; депрессия и тревожность; связанная с дистрессом активация симпатико-адреналовой системы, которая приводит к дестабилизации артериальной гипертензии (АГ) и повышению риска тромбоэмбологических событий – существенно увеличивают риск гибели от кардиоваскулярных осложнений [4–7]. Так, по данным недавно опубликованного методического обзора R.J. Cleveland и соавт. [6], вероятность летального исхода при клинически выраженным OA коленного сустава (КС) на 60% выше, чем в общей популяции.

Вместе с тем радикальное хирургическое вмешательство при OA не гарантирует полного терапевтического успеха. По многолетней статистике, более чем у 20% больных OA после эндопротезирования КС развивается синдром хронической послеоперационной боли, который в значительной степени снижает положительный результат дорогостоящего и сложного хирургического лечения [8]. При этом риск данного осложнения особенно высок у пациентов, исходно имевших выраженную стойкую боль, серьезные функциональные нарушения и значительные структурные изменения [9].

Еще один принципиальный аспект, который меняет подход к ведению больных OA, – появление концепции «раннего» OA. Масштабные когортные исследования последних лет (в частности, «Osteoarthritis Initiative») подтверждают наличие первых клинических и инструментальных признаков OA у относительно молодых людей (40–50 лет). Очевидно, что возможность диагностики OA на начальной стадии открывает «окно возможностей» для патогенетической терапии, направленной на эффективное замедление развития болезни и сохранение трудоспособности и социальной активности у наиболее деятельной и социально значимой части населения [3, 10, 11].

Изменилось и представление о патогенезе OA. Если раньше это заболевание рассматривалось как «дегенеративное», то сегодня большинство экспертов считают центральным элементом прогрессирования структурных изменений и хронизации боли при OA персистирующее воспаление, связанное с избыточной неконтролируемой агрессией макрофагов и других клеток врожденной иммунной системы против высокодифференцированных клеток сустава (хондроцитов, остеоцитов, тенциоцитов и др.), испытывающих чрезмерный механический стресс [12, 13].

Больные OA нуждаются в активном, комплексном и последовательном лечении, которое должно начинаться как можно раньше. Это представление стало мощным стимулом для разработки новых средств патогенетической терапии OA [1]. В настоящее время ведутся клинические испытания ряда инновационных препаратов, таких как сприфермин (рекомбинантный фактор роста фибробластов), ингибиторы металлопротеиназ, гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора и Wnt-сигнального пути; внедряются в практику ингибиторы фактора роста нервов α ; обсуждается возможность применения ингибиторов интерлейкина (ИЛ) 1 и фактора некроза опухоли α (ФНО α) и др. [14–17].

Переосмыслияется стратегия использования уже имеющихся препаратов, в первую очередь симптоматических лекарственных средств замедленного действия (symptomatic slow acting drugs for osteoarthritis, SYSADOA) для лечения OA. Уже само название «симптоматические» средства, т. е. позволяющие контролировать отдельные проявления, но не течение болезни, отражало известный скепсис ряда экспертов в отношении эффективности препаратов этой группы. «Симптоматическое» средство можно назначать лишь для купирования обострений и нерегулярно, разумеется, с учетом того, что эффект SYSADOA развивается не быстро. Однако в настоящее время у большинства российских и европейских специалистов, занимающихся лечением OA, необходимость обязательного включения SYSADOA в программу терапии этого заболевания, причем на постоянной основе, не вызывает сомнений. И это связано не только с их доказанным структурно-модифицирующим эффектом (для максимального развития которого требуется лечение как минимум в течение 12–24 мес), но и с пониманием насущной потребности в постоянном контроле хронической боли при OA [1, 18, 19]. И речь идет о лечении не только OA крупных суставов, но и хронической неспецифической боли в спине (НБС). Хорошо известно, что развитие НБС в большинстве случаев связано с OA фасеточных или крестцово-подвздошных суставов, а также спондилезом – воспалительно-дегенеративным процессом, поражающим позвонки и межпозвоночные диски, патогенез которого идентичен таковому OA [20–22].

Большой интерес практикующих врачей и пациентов к SYSADOA, которые рассматриваются в качестве «базисных» средств для лечения OA, приводит к постоянному увеличению числа препаратов этой группы, различных по биохимической структуре и технологии синтеза, но сходных по клинической «точке приложения», что неизбежно создает проблему выбора конкретного лекарственного средства [23–26]. Вероятно, в этой ситуации наиболее правильным будет определение преимуществ того или иного препарата с позиций доказательной медицины, предполагающей анализ данных о его эффективности и безопасности, полученных в ходе хорошо организованных клинических исследований (КИ). Именно с позиций доказательной медицины в настоящем обзоре проведен анализ терапевтических преимуществ одного из наиболее популярных в нашей стране SYSADOA – Алфлутопа® (биоактивный концентрат мелкой морской рыбы, БКММР).

БКММР предназначен для парентерального (внутримышечного, в/м и внутрисуставного, в/с) введения и пред-

ставляет собой очищенный, депротеинизированный и дегидрированный биологический продукт – раствор сульфатированных гликозаминогликанов (хондроитин-4-сульфат, хондроитин-6-сульфат, дерматансульфат, кератансульфат), а также низкомолекулярных пептидов, аминокислот и микроэлементов. Механизм действия БКММР (как всех SYSADOA, основу которых составляют хондроитин и глюкозамин), продолжает изучаться. В ряде экспериментальных работ показана способность этого препарата подавлять активность агрессивных протеолитических ферментов (металлопротеиназ и ADAMTs), связывать молекулы адгезии (ICAM), блокировать клеточные рецепторы для провоспалительных цитокинов (в частности, ИЛ1 β), препятствуя активации внутриклеточных сигнальных путей (реализуемых через NF- κ B/IKK), что снижает воспалительное повреждение и апоптоз хондроцитов и остеоцитов. Он также способен подавлять синтез факторов роста (таких, как сосудистый эндотелиальный фактор роста), сдерживая прогрессирование дегенеративных изменений, неоангиогенеза, фиброза и гетеротопической оссификации. Имеются данные, что БКММР способствует восстановлению хряща и межклеточного матрикса, активируя регулятор транскрипции SOX9, который играет важную роль в пролиферации и дифференцировке хондроцитов, а также повышает их метаболический потенциал. В целом БКММР оказывает активное метаболическое действие, стимулируя синтез эндогенных протеогликанов, составляющих основу межклеточного матрикса суставного хряща и белковой части синовиальной жидкости и обеспечивающих их гидрофильность и амортизационные (вязкоэластические) свойства [27–29]. Имеются данные о дополнительных благоприятных эффектах БКММР, которые расширяют возможности клинического использования этого препарата. Так, показано, что при использовании БКММР наблюдается увеличение концентрации цитопротективных простагландинов (в частности, простагландина E₂) в слизистой оболочке желудочно-кишечного тракта, что значительно повышает ее устойчивость к повреждающему действию нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) [30, 31].

Для получения информации о КИ Алфлутопа® нами был проведен поиск в интернете – в русскоязычном сегменте Google, на сайтах e-LIBRARY, PubMed и Medline – по ключевым словам: «Алфлутоп», «биоактивный концентрат мелкой морской рыбы», «остеоартрит», «остеоартроз», «остеохондроз», «боль в нижней части спины», «дорсопатия», «лечение». В результате удалось найти 37 КИ, проведенных с 1995 по 2020 г., в которых изучалось лечебное действие БКММР (Алфлутоп®) с четким определением критериев оценки его эффективности и безопасности (табл. 1–5).

Все отобранные КИ, включавшие в общей сложности 3676 пациентов, были проведены в России или странах постсоветского пространства. Судя по данным КИ, БКММР рассматривался врачами и исследователями не как специализированный препарат (SYSADOA, «хондропротектор») для лечения ОА, а как универсальное противовоспалительное и анальгетическое средство с весьма широким спектром благоприятных эффектов при самых разных заболеваниях и патологических состояниях, связанных с поражением скелетно-мышечной системы. Поэтому в КИ БКММР изучалось его применение при четырех основных состояниях: ОА КС; НБС; поражение околосуставных мягких тканей (ПОМТ); реабилитация после травм и ортопедических операций.

БКММР при ОА КС

Имеется как минимум 15 КИ (n=1216), в которых оценивался терапевтический потенциал БКММР при ОА КС [32–48]. Практически все эти работы были проведены в открытом формате, за исключением 2-летнего двойного слепого плацебо-контролируемого исследования (ДСПКИ) Л.И. Алексеевой и соавт. [40, 41]. К сожалению, различия в дизайне КИ и критериях оценки эффективности лечения не позволяют провести их полноценный метаанализ – в одних работах использовались в/с инъекции БКММР (№5–6), в других – в/м введение (№20) или сочетание этих методов. Тем не менее по данным этих КИ можно определить среднюю динамику уменьшения выраженности боли после первого курса БКММР, которая составила от 25,0 до 58,6% (в среднем 43,1%) при оценке по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) и индексу WOMAC боль. Сравнение длительных результатов лечения с использованием комбинации в/с и в/м или только в/м инъекций показывает в целом сходные результаты. Так, в 2-летнем КИ В.Н. Ходырева и соавт. [36], в котором сочетали в/с и в/м инъекции БКММР, снижение выраженности боли по ВАШ к концу наблюдения составило 46,0%. В ДСПКИ Л.И. Алексеевой и соавт. [40] динамика боли по WOMAC боль на фоне стандартных курсов в/м введения БКММР через 2 года достигла 57,5%.

Первые данные о применении БКММР при ОА КС появились в 1995 г., когда была опубликована работа Л. Граппа и соавт. [32]. В этом открытом 12-месячном КИ проводилось сравнение эффективности двух курсов в/м (№21), в/с (№5–6) и комбинированного (в/м + в/с) применения БКММР у 150 больных ОА. При всех вариантах использования БКММР получен статистически значимо лучший эффект, чем в контроле (препараты Фибс и алоэ). Важный аспект данного КИ – оценка не только клинических, но и ряда лабораторных показателей. Так, было отмечено значимое повышение внутрисуставной концентрации гиалуроновой кислоты у больных, получавших БКММР: на 80,0 и 120 мг/мл при в/с инъекциях и на 50 мг/мл при в/м введении.

Серьезным подтверждением эффективности БКММР при ОА КС стали результаты уже упомянутой работы Л.И. Алексеевой и соавт. [40], выполненной в соответствии международными стандартами доказательной медицины. В этом 2-летнем ДСПКИ пациенты (n=90) получили 4 последовательных курса (через 6 мес) по 20 в/м инъекций активной субстанции БКММР или физиологического раствора. Показано отчетливое преимущество БКММР по динамике всех показателей индекса WOMAC (боль, скованность, функция и общий). Кроме того, использование БКММР позволило добиться отмены или снижения дозы НПВП (ибуuprofen) у всех пациентов, которым назначали этот препарат. Суммарно число ответивших на лечение по критерию OMERACT–OARSI (Outcome Measures in Rheumatology – Osteoarthritis Research Society International) составило в группе БКММР 73%, в контрольной группе – 40% (рис. 1). Благодаря большой длительности этого исследования в нем оценивали структурно-модифицирующий эффект БКММР [41]. Так, сужение суставной щели было отмечено у 42,5% больных, получавших плацебо, и

ОБЗОРЫ / REVIEWS

Таблица 1. Основные клинические исследования эффективности БКММР (Алфлутоп®) при ОА КС
Table 1. Main clinical trials of the efficacy of BCSSF (Allflutop®) in knee OA

Авторы	План исследования	Результаты	НЯ
Л. Гроппа и соавт., 1995 [32]	Больные ОА КС (n=150). Группа 1: БКММР в/м ежедневно (№21); группа 2: БКММР в/с 2 раза в неделю (всего №5–6); группа 3: БКММР в/с (№5–6) + в/м (№21); группа 4: контроль (препараторы Фибс, алоэ). Два курса через 6 мес, оценка эффекта через 12 мес	Значительное/удовлетворительное улучшение: группа 1 – 50%; группа 2 – 70%; группа 3 – 95%; группа 4 – 12%. Время прохождения 1000 м уменьшилось на 35; 45; 75% и увеличилось на 15% соответственно. В группах 1–3 статистически значимое уменьшение выраженности синовита по сравнению с группой 4	Не отмечено
Г.В. Лукина и Я.А. Сигидин, 1996 [33]	Больные ОА КС (n=32). Группа 1: БКММР в/м ежедневно (№21); группа 2: БКММР в/с 2 раза в неделю (№6) + в/м (№21), оценка эффекта через 6 мес	Улучшение / значительное улучшение у 90% больных в обеих группах	2 случая дерматита в месте в/м инъекции, 1 – боли в икроножных мышцах (не потребовалось отмены лечения), 1 – боли после в/с инъекции (отмена терапии)
Н.И. Коршунов и соавт., 1998 [34]	Больные ОА КС (n=49). Группа 1: БКММР в/с 2 раза в неделю (№6), затем в/м (№21), 2 курса в течение года; группа 2: прием НПВП. Оценка клинического эффекта и прогрессирования ОА по данным МРТ через 12 мес	Снижение боли при движении в группе 1 с 2,5 до 1,5 балла (по 5-балльной шкале). Площадь суставного хряща с латеральной и медиальной стороны через 12 мес (по данным МРТ): группа 1 – 262±18,7 и 266±21,4 мм ² ; группа 2 – 189±14,6 и 215±15,3 мм ² (для обеих групп p<0,05)	Не отмечено
Г.В. Лукина и соавт., 2004 [35]	Больные ОА КС (n=45). Группа 1: БКММР в/м ежедневно (№21); группа 2: БКММР в/с 2 раза в неделю (№6), затем в/м (№21); группа 3: комбинированное в/с и в/м введение БКММР. Оценка эффекта через 12 мес	Улучшение / значительное улучшение в группах 1, 2 и 3 у 78; 86 и 92% соответственно; не отмечено рентгенологического прогрессирования ОА	5 случаев боли после в/с инъекции (отмена лечения у 2 больных), 1 случай дерматита в месте в/м инъекции (отмена терапии)
В.Н. Ходырев и соавт., 2003 [36]	Больные ОА КС (n=51). Группа 1 (n=20): БКММР в/с 2 раза в неделю (№6), курсы 2 раза в год, затем в/м (№21); группа 2 (n=31): прием НПВП. Оценка эффекта через 2 года	Динамика боли при ходьбе (по ВАШ, мм) исходно и через 2 года: группа 1 – 56,2±2,9 и 30,3±3,4 мм; группа 2 – 50,26±1,59 и 49,6±1,6 мм (p<0,05)	Незначительная боль после в/с инъекций БКММР у 45% пациентов (не потребовалось отмены терапии), 1 случай аллергии (отмена терапии)
В.Н. Дроздов и Е.В. Коломиец, 2005 [30]	Больные ОА КС и ТБС с НПВП-гастропатией, получающие противоязвенное лечение (n=40). Группа 1: БКММР в/м ежедневно (№20–21); группа 2: трамадол 200 мг/сут. Оценка эффекта через 8 нед	Динамика боли (по ЧРШ 0–10): группа 1 – с 5,4±0,2 до 2,3±0,3 балла; группа 2 – данные не приведены. У пациентов группы 1 установлено статистически значимо более быстрое заживление дефектов слизистой оболочки желудка	Не отмечено
В.А. Федорова и Н.В. Ерахторина, 2009 [37]	Больные с ОА КС (n=106). Курс БКММР в/м 1,0 мл (№20). Оценка эффекта через 12 нед	Снижение боли (по ВАШ 0–100 мм) с 75,5 до 6,9 мм	Не отмечено
М.С. Светлова, 2014, 2017 [38, 39]	Больные с ОА КС (n=204). Группа 1: БКММР сочетание в/с (№5) и в/м (№20) инъекций. Повторные курсы через 6 мес. Группа 2: НПВП + физиотерапия. Оценка эффекта через 5 лет	Динамика WOMAC (общий): группа 1 – с 728,64±170,5 до 609,32±167,22; группа 2 – с 776,95±189,05 до 814,16±168,91 (p<0,05). Сужение суставной щели (оценка в баллах 0–3): группа 1 (правый/левый КС) – с 1,07±0,70/1,06±0,71 до 1,67±0,78/1,64±0,89; группа 2 – с 1,06±0,74/1,07±0,75 до 2,34±0,88/2,39±0,87	Не отмечено
Л.И. Алексеева и соавт., 2013, 2014 [40, 41]	Больные ОА КС (n=90). Группа 1: БКММР в/м 1,0 мл (№20) 2 курса в год (всего 4 курса); группа 2: плацебо (физиологический раствор) в/м 1,0 мл (№20) 2 курса в год (всего 4 курса). Все больные получали ибuproфен 600–1200 мг/сут. Оценка эффекта в течение 2 лет	Статистически значимое различие между группой 1 и 2 по динамике индекса WOMAC боль (p<0,001), ответу по критерию OMERACT–OARSI (73 и 40%), снижению потребности в НПВП: отмена у 21% больных и снижение дозы у 79% в группе 1, снижение дозы у 23% в группе 2. Ухудшение	Группа 1: по 1 эпизоду ТГВ и ХВН (в обоих случаях отмена БКММР); группа 2 – суд в области инъекции (отмена терапии)

ОБЗОРЫ / REVIEWS

Авторы	План исследования	Результаты	НЯ
		рентгенологической картины – в 6,1 и 38,4% случаев соответственно	
К.Ш. Сакибаев и соавт., 2015 [42]	Больные ОА КС (n=90). Группа 1: БКММР в/м 1,0 мл (№20), 3 курса через 6 мес; группа 2: БКММР в/с 2,0 мл (№6), затем в/м 1,0 мл (№20), 3 курса через 6 мес. Оценка эффекта через 1,5 года	Динамика боли (по ВАШ 0–100 мм): группа 1 – в покое с 60 до 25 мм, при движении с 80 до 35 мм; группа 2 – в покое с 60 до 18 мм, при движении с 80 до 25 мм	1 эпизод дерматита, 2 эпизода боли после в/с введения (отмена терапии во всех 3 случаях)
А.А. Попов и Е.А. Шамарина, 2016 [43]	Больные ОА КС (n=32). Группа 1: БКММР в/м 1,0 мл (№20); группа 2: Хондрогард в/с 1,0 мл (№6), затем в/м (№20), 3 курса через 6 мес. Оценка эффекта через 6 нед	Хороший и отличный эффект: группа 1 – 70,6% пациентов, группа 2 – 80,0%	Не отмечено
Л.К. Пошехонова и соавт., 2016 [44]	Больные ОА КС (n=60). БКММР в/с 2 мл (№5), затем в/м 1 мл (№20). Повторные курсы через 6 мес. Оценка эффекта через 2 года	Динамика боли (по ВАШ): при движении – с 54,21±1,75 до 29,51±3,15 мм, в покое – с 36,5±1,93 до 25,19±2,03 мм, индекс Лекена: с 13,97±2,56 до 7,52±1,15 балла	4 эпизода диспепсии, по 1 эпизоду диареи и метеоризма
Е.А. Трофимов и соавт., 2019 [45]	Больные с посттравматическим ОА КС (n=61). Группа 1: эторикоксив 60 мг/сут; группа 2: БКММР в/м 1,0 мл (№20); группа 3: ГнК 1,5% 2,0 мл (№3). Оценка эффекта через 1 год	Динамика индекса WOMAC (общий): группа 1 – с 1005,89±69,69 до 816,74±73,81 мм; группа 2 – с 1017,39±53,1 до 619,24±40,13 мм; группа 3 – с 1024,44±64,06 до 732,56±64,21 мм (p<0,05 для БКММР по сравнению с НПВП и ГнК)	При использовании БКММР не отмечено
Л.И. Алексеева и соавт., 2019 [46], Е.П. Шарапова и соавт. 2020 [47]	Больные ОА КС (n=130). Группа 1: БКММР в/м 1,0 мл ежедневно (№20); группа 2: БКММР в/м 2,0 мл через день (№10). Оценка эффекта через 1,5 мес	Динамика индекса WOMAC боль: группа 1 – уменьшение на 21,8 мм, группа 2 – на 28 мм (p<0,001 по сравнению с исходными показателями); ответ по критерию OMERACT–OARSI – 84,6 и 81,5%	Легкие и умеренно выраженные, не потребовавшие отмены терапии в 12,3 и 27,7% случаев соответственно
Бердюгин К.А., 2020 [48]	Больные ОА КС (n=76). Группа 1: БКММР в/м 1,0 мл (№20) + ГнК в/с 1% раствор 2,0 мл (№3), 1 инъекция в неделю; группа 2: ГнК в/с 1% раствор 2,0 мл (№3), 1 инъекция в неделю. Оценка эффекта через 6 мес	Динамика индекса WOMAC боль: группа 1 – с 8 [7; 10] до 2 [1; 3]; группа 2 – с 9 [8; 11] до 4 [2; 5] (p<0,001 между группами)	Не отмечено

Примечание. ТБС – тазобедренный сустав; ТГВ – тромбоз глубоких вен; ХВН – хроническая венозная недостаточность.

Note. HJ – hip joint; DVT – deep venous thrombosis; CVI – chronic venous insufficiency.

Таблица 2. Основные клинические исследования эффективности БКММР (Алфлутоп®) при НБС

Table 2. Main clinical trials of the efficacy of BCSSF (Alflutop®) in nonspecific back pain

Авторы	План исследования	Результаты	НЯ
Ф.А. Хабиров и соавт., 2004 [49]	Больные с НБС (шейный, грудной, поясничный отделы; n=38). Группа 1 (n=11): БКММР в/м ежедневно (№20); группа 2 (n=15): БКММР в/м ежедневно (№20) + НПВП; группа 3 (n=12): только НПВП. Оценка динамики боли через 3 нед после завершения курса терапии	Уменьшение боли (по ВАШ 0–10): группа 1 – 2,3±1,6 балла; группа 2 – 2,1±1,5 балла; группа 3 – 3,7±1,8 балла (p<0,05 для групп 1 и 2 по сравнению с группой 3)	Не отмечено
В.Н. Ходырев и Л.Г. Голикова, 2005 [50]	Больные с НБС (поясничный отдел; n=32). Группа 1: БКММР в/м ежедневно (№30) + НПВП (2 курса через 6 мес); группа 2: только НПВП. Оценка динамики боли через 12 мес	Уменьшение боли в покое (по ВАШ 0–100 мм): группа 1 – с 38,86 ±3,61 до 24,29±3,29; группа 2 – 37,11±1,29. Тест Томайера: группа 1 – с 26,5±3,5 до 7,4±2,1 см; группа 2 – с 24,1±2,6 до 18,6±2,3 см (p<0,001)	Не отмечено
О.С. Левин и соавт., 2004 [51]	Больные с люмбошиалигияй (n=83). Группа 1: БКММР в/м еже-	Динамика оценки различных проявлений люмбошиалигии (по ВАШ):	У 16% больных в группах БКММР и 17% в группах плацебо; наиболее

ОБЗОРЫ / REVIEWS

Авторы	План исследования	Результаты	НЯ
	дневно 1,0 мл (№20); группа 2: БКММР п/в 2 раза в неделю в 4 точки по 0,25 мл (№5); группа 3: плацебо в/м (№20); группа 4: плацебо п/в 2 раза в неделю в 4 точки (№5). Оценка эффекта через 3 мес после окончания терапии	группа 1 – уменьшение с 576,2±154,2 до 224,6±124,5 мм; группа 2 – с 589,7±133,9 до 204,9±114,5 мм; группа 3 – с 561,7±134,0 до 393,5±124,7 мм; группа 4 – с 592,3±123,9 до 337,0±124,2 мм (значимые различия с исходным уровнем и плацебо, $p<0,05$)	часто – боль в месте инъекции
О.С. Левин и соавт., 2008 [52]	Больные с цервикобрахиалгией (n=209). Группа 1: БКММР в/м ежедневно (№20); группа 2 – контроль. Оценка эффекта через 2 мес	Динамика спонтанной боли в шее по шкале цервикобрахиалгии: группа 1 – с 35,8±25,6 до 13,7±13,1; группа 2 – с 36,4±27,3 до 24,2±21,5 ($p<0,05$)	Слабые и умеренные у 9% пациентов группы БКММР (не потребовалось прерывания терапии). 4 больных выпали из-под наблюдения
А.Б. Данилов и соавт., 2010 [53]	Больные с НБС (n=30). БКММР в/м ежедневно (№20). Оценка эффекта через 7 нед (на каждой неделе лечения и через 1 мес после завершения)	Уменьшение боли (по ВАШ 0–10) с 6,1 балла через 1 нед после начала лечения до 3,2 балла после окончания терапии ($p<0,001$)	Не отмечено
Г.С. Кайшибаева, 2012 [54]	Больные с НБС (n=60). Группа 1: комплексная терапия + БКММР п/в 1,0 мл ежедневно (№10); группа 2 – контроль. Оценка эффекта после курса лечения	Уменьшение боли (по ВАШ 0–100 мм): группа 1 – с 85,4±5,13 до 23,1±6,57 мм; группа 2 – с 87,3±5,41 до 51,7±7,81 мм	Не отмечено
В.В. Ковальчук, 2014 [55]	Больные с НБС (n=600). Группа 1: БКММР в/м 2,0 мл (№10); группа 2: глюкозамина сульфат в/м 2,0 мл (№10); группа 3: Остеохондрин в/м 2,0 мл (№10); группа 4: Хондроитин в/м 2,0 мл (№10). Все группы: прием НПВП до 7 дней. Оценка до лечения и через 3 дня после его окончания	Отсутствие или минимальная выраженность болевого синдрома по ВАШ: группа 1 – 88,6%; группа 2 – 48,3%; группа 3 – 59,7%; группа 4 – 55,7% ($p<0,05$ при сравнении группы 1 со всеми остальными группами)	Не отмечено
Смирнов В.П. и соавт., 2018 [56]	Больные с люмбошиалгией (n=159). Пункционная нуклеопластика с внутридисковым введением БКММР (авторская методика), затем п/в введение БКММР (№5). Оценка результата через 12 мес	Хороший эффект у 92% больных, удовлетворительный – у 8%	Не отмечено
Е.Ю. Радоцкая и соавт., 2019 [57]	Ретроспективное наблюдение (n=86). Больные с НБС (шейный, поясничный отделы). Группа 1: БКММР п/в 2 мл (№10) в 4 точки на пояснично-крестцовом уровне (2–3 мл) или в 2 точки на пояснично-крестцовом уровне (2 мл) и в 2 точки на шейном уровне (1 мл); группа 2: БКММР в/м 1 мл (№10). Оценка эффекта через 5 лет	Уменьшение боли (по ВАШ 0–10): группа 1 – с 7,1 до 4,3 балла (в 2013 г. – 7,1 балла, в 2014 г. – 6,1 балла, в 2015 г. – 5,9 балла, в 2016 г. – 5,3 балла, в 2017 г. – 4,3 балла); группа 2 – с 6,9 до 5,2 балла (в 2013 г. – 6,9 балла, в 2014 г. – 6,7 балла, в 2015 г. – 6,4 балла, в 2016 г. – 6,1 балла, в 2017 г. – 5,2 балла). Среднее количество обострений за год через 5 лет – 1,9 и 3,9 соответственно	Не отмечено
С.А. Живолупов и соавт., 2020 [58]	Больные с НБС (n=100). Группа 1: БКММР в/м 1,0 мл ежедневно (№20) + мелоксикам; группа 2: только мелоксикам. Оценка эффекта через 3 мес	Уменьшение боли (по ВАШ 0–100 мм): группа 1 – с 68,4 до 18,3 мм; группа 2 – с 67,9 до 25,5 мм ($p<0,05$). Динамика индекса Роланда–Морриса: группа 1 – с 8,4 до 3,0, группа 2 – с 7,9 до 4,0 ($p<0,001$)	1 эпизод зуда после инъекции

лишь у 11,8%, леченных БКММР. Кроме того, у 72 и 27% пациентов соответственно наблюдалось увеличение числа остеофитов.

Под влиянием БКММР происходила также положительная или минимальная отрицательная динамика маркеров костной и хрящевой деструкции – концевого телопептида коллагена II типа (СТХ-II) и олигомерного пептида хряща (СОМР). Так, в основной группе концентрация СТХ-II снизилась с 5,6±4,4 до 4,08±3,1 нг/ммоль, а в контрольной

группе она повысилась с 4,4±2,97 до 4,6±3,6 нг/ммоль; концентрация СОМР в основной группе увеличилась с 1206,1±448,8 до 1391,9±605,4 нг/ммоль, в контрольной – с 1397,6±733,1 до 1674,5±1008,9 нг/ммоль. Уровень СТХ-II в основной группе имел тенденцию к снижению через 3 мес лечения, которая сохранялась до конца исследования, что свидетельствует об уменьшении деградации суставного хряща. В группе плацебо уровень СТХ-II не менялся, а уровень СОМР нарастал [41].

ОБЗОРЫ / REVIEWS

Таблица 3. Основные клинические исследования эффективности БКММР (Алфлутоп®) при ПОМТ
Table 3. Main clinical trials of the efficacy of BCSSF (Alflutop®) in juxta-articular soft tissue involvement

Авторы	План исследования	Результаты	НЯ
С.М. Носков и соавт., 2005 [59]	Больные с болью в плече, вызванной тендинитом/бурситом ротаторов плеча (n=54). Группа 1: БКММР локальные инъекции 2,0 мл (№5); группа 2: ГК локальная инъекция; группа 3: инъекции ГК + 5 инъекций по 2,0 мл БКММР. Оценка эффекта через 12 нед	Уменьшение боли при движении (по ВАШ 0–100 мм): группа 1 – с 57,4±5,1 до 28,1±11,6 мм; группа 2 – с 58,3±6,2 до 31,1±10,8 мм; группа 3 – с 58,5±6,3 до 21,9±12,8 мм (p<0,05 для всех групп), эффект в группе 3 выше, чем в группе 2 (p<0,05)	Не отмечено
И.Г. Салихов и соавт., 2006 [60]	Больные ОА КС с энтеозапатией и признаками тендинита (n=14). Введение БКММР в область энтеозисов 2,0 мл (№5), затем в/м (№20). Оценка эффекта через 8 нед	Уменьшение боли (по ВАШ 0–10): при спуске по лестнице – с 8,0 до 6,5 балла, при подъеме – без изменений (7,0 и 7,0 баллов), ночью – с 6,0 до 5,0 баллов (p<0,05)	1 эпизод слабости, головокружения, боли за грудиной (отмена терапии), 3 случая отмены лечения по немедицинским показаниям
Н.А. Хитров, 2010 [61]	Больные с болью в плече (n=15). Введение БКММР в области энтеозисов по 2,0 мл 2 раза в неделю (№5). Оценка эффекта через 1 мес	Уменьшение боли (по ВАШ 0–100 см) с 65,3±8,4 до 31,7±5,6 см	Местные реакции (точно не указано), 1 эпизод АГ
И.Ю. Головач и соавт., 2011 [62]	Больные с тендинитом ротаторов плеча/субакромиальным бурситом (n=64). Введение БКММР периартикулярно в болевые точки по 2,0 мл через день, (№7). Оценка эффекта после курса терапии	Уменьшение боли (по ВАШ 0–100 мм) с 58,3 до 29,4 мм	Не отмечено
Н.А. Хитров, 2019 [63]	Больные с поражением околосуставных мягких тканей (n=76). Серия наблюдений. БКММР локальные инъекции 2,0 мл (№5) у 30 пациентов с энтеозапатией ротаторов плеча, 10 – с эпикондилитом, 14 – с НБС (п/в), 13 – с трохантеритом и 9 – с болью в области «гусиной лапки»	Улучшение/значительное улучшение у 90,8% больных, без улучшения – у 9,2%	Легкие и умеренно выраженные у 7,9% пациентов
Ю.В. Полякова и соавт., 2019 [64]	Больные с болью в плече (ОА, поражение околосуставных мягких тканей; n=50) Группа 1: БКММР в/м 1,0 мл (№20) + НПВП; группа 2: НПВП. Оценка эффекта через 1 мес	Уменьшение боли (по ВАШ 0–100 мм): группа 1 – с 73,3±8,8 до 28,6±5,8 мм; группа 2 – 71,8±9,3 до 34,6±7,2 мм. Значительное улучшение у 92 и 79% больных соответственно	Не отмечено

Интересные данные представлены М.С. Светловой [38, 39] в наиболее длительном наблюдении лечебного действия БКММР у пациентов с ОА КС (длительность болезни от 2 до 36 мес, рентгенологическая стадия 0–II по Kellgren–Lawrence). Исследование продолжалось 5 лет, в течение которых пациенты основной группы (n=64) дважды в год получали курс БКММР – вначале в виде в/с инъекций (№5), а затем в виде в/м инъекций (№20). Пациентам контрольной группы (n=140) назначали стандартное лечение – НПВП и физиотерапию (магнитотерапия, лазеротерапия). В первые 2 года динамика основных клинических показателей (выраженность боли по ВАШ и индекс WOMAC) была примерно одинаковой в основной и контрольной группах. Однако к 3-му году наблюдения результаты лечения оказались статистически значимо лучше на фоне лечения БКММР: выраженность боли при ходьбе в основной и контрольных группах составила 37,52±12,84 и 51,25±13,01 мм по ВАШ соответственно (p<0,05). Вообще в течение всего периода наблюдения при использовании БКММР отмечалось нарастание клинического эффекта, в то время как в контрольной группе к 3-му году первичное

улучшение было утрачено, и в дальнейшем состояние пациентов постепенно ухудшалось. Это обусловило существенное преимущество в результатах лечения к 5-му году наблюдения в основной группе по сравнению с контрольной по таким показателям, как уровень боли (ВАШ), индекс WOMAC, индекс Лекена и параметры качества жизни (SF-36).

Е.А. Трофимов и соавт. [45] изучали возможность применения БКММР у больных с посттравматическим ОА КС (n=61). Пациенты были разделены на три группы: в 1-й использовался НПВП (эторикоксиб 60 мг/сут), во 2-й – курсы в/м инъекций БКММР, в 3-й – в/с инъекции гиалуроновой кислоты (ГнК). Через 12 мес наилучший результат по динамике индекса WOMAC был отмечен у больных, получавших БКММР. Более того, этот препарат оказывал существенное благоприятное влияние на структуру хряща (по данным магнитно-резонансной томографии, МРТ), замедляя развитие деструктивных изменений.

В последние годы исследуется новый режим введения БКММР при ОА КС (по 2 мл через день, №10), который го-

Таблица 4. Основные клинические исследования эффективности БКММР (Алфлутоп®) в комплексном лечении больных после операций и травм
Table 4. The main clinical trials of the efficacy of BCSSF (Alflutop®) in the combination treatment of patients after surgery and injuries

Авторы	План исследования	Результаты	НЯ
О.Г. Тетерин и соавт., 2007 [65]	Больные ОА КС после остеотомии (n=85). Группа 1: БКММР в/с (№5) + анальгетики; группа 2: только анальгетики. Оценка эффекта через 3 мес	Оценка индекса реабилитации (авторская разработка): в группах 1 и 2 хороший результат у 75,0 и 53,5% больных	Не отмечено
В.Б. Третьяков, 2017 [66]	Больные с посттравматическим ОА КС после артроскопических вмешательств (n=186). БКММР в/м 1,0 мл (№20), 2 курса с повторением курса через 3 – 6 мес. Оценка эффекта через 12 мес	Улучшение функционального статуса у 93% больных	Не отмечено
В.В. Арьков и соавт., 2019 [67]	Спортсмены после реконструкции ПКС (n=36). Группа 1 – реабилитация + курс БКММР в/м 1,0 мл (№20); группа 2: только реабилитация. Оценка эффекта через 1 мес	Снижение боли (по ВАШ 0–10): группа 1 – на 1,78±1,31 балла; группа 2 – на 2,24±1,43 балла. Динамика функции по шкале Kujala: группа 1 – 23,9±18,2; группа 2 – 13,1±13,5 (p<0,05)	Не отмечено
Д.В. Разваляева и соавт., 2019 [68]	Больные с разрывом ПКС (n=18). Серия наблюдений эффекта комплексной реабилитационной терапии после хирургической пластики (группа 1) или консервативной реабилитации (группа 2) + курс БКММР в/м 1,0 мл (№20). В качестве базовой терапии у всех пациентов применялся Алфлутоп®	Снижение боли (по ВАШ 0–10): группа 1 – с 4,4±0,39 до 3,0±0,29 балла; группа 2 – с 4,8±0,31 до 3,0±0,18 балла	Не отмечено

Таблица 5. Клинические исследования эффективности БКММР (Алфлутоп®) при ОА локтевого сустава, ВНЧС и профилактике ОА КС
Table 5. Clinical trials of the efficacy of BCSSF (Alflutop®) in elbow and temporomandibular OA, and in the prevention of knee OA

Авторы	План исследования	Результаты	НЯ
И.В. Бойко и Е.Л. Лицаренко, 2006 [69]	Больные ОА локтевого сустава (n=60). Группа 1: БКММР п/а 1,0 мл через 3 дня (№6), затем в/м 1,0 мл (№20). Два курса через 3 мес. Группа 2 – реабилитация. Оценка эффекта через 9 мес	Снижение боли (по ВАШ 0–10): группа 1 – с 6,9±0,2 до 4,2±0,3 балла; группа 2 – с 7,0±0,1 до 5,0±0,2 балла (p<0,05)	Не отмечено
А.Ф. Сулимов и соавт., 2012 [70]	Больные с ОА ВНЧС (n=45). Группа 1: репозиция + в/с инъекции БКММР (№10); группа 2: репозиция + реабилитация. Оценка эффекта через 1 год	Уменьшение боли (по ВАШ 0–10): группа 1 – с 3,48 до 0,3 балла; группа 2 – с 2,55 до 2,0 баллов	Не отмечено
Е.В. Аршин и соавт., 2019 [71]	Больные с высоким риском развития ОА КС (n=361). Группа 1: прием комбинации ХС + ГС 1 г/сут и БКММР в/м 1,0 мл (№20), 4 курса через 6 мес; группа 2: прием НПВП «по требованию». Оценка эффекта через 2 года	Динамика высоты хряща по данным УЗИ: группа 1 – 0,09±0,11 мм; группа 2 – 0,20±0,14 мм (p<0,05)	Не отмечено

Примечание. П/а – параартикулярно.

Note. P/a – para-articularly.

раздо удобнее стандартного курса и может повышать приверженность пациентов терапии. Преимущество этого режима введения было доказано в ходе многоцентрового исследования, в котором 130 больных ОА КС получали БКММР в новом и стандартном режимах [46, 47]. Было установлено, что альтернирующая схема (2 мл через день) обеспечивает такой же терапевтический результат, как и стандартная схема с ежедневными инъекциями. Так, через 2 мес наблюдения отмечались одинаковая динамика индекс-

сов WOMAC боль, скованность и функция, а также ответ по OMERACT–OARSI (рис. 2).

Важные данные были получены в недавно опубликованном КИ, посвященном сравнению результатов курса в/с введения ГнК у 76 больных ОА КС, получавших и не получавших курсовое лечение БКММР [48]. Через 6 мес динамика всех показателей индекса WOMAC оказалась достоверно лучше в группе комбинированной терапии (в/с ГнК + в/м БКММР), чем в группе монотерапии в/с ГнК.

БКММР при НБС

Рассмотрены 10 КИ (n=1397), в которых эффективность БКММР оценивалась у пациентов с диагнозами «остеохондроз», «вертеброгенная ломбошиалгия», «цервико-брахиалгия», «боль в спине», т. е. с патологией, которая может быть отнесена к НБС [49–58]. Как и при OA КС, различные дизайн работ и подходы к оценке результатов терапии препятствуют проведению полноценного метаанализа. Помимо классической схемы курсового в/м введения БКММР, в ряде КИ изучались паравертебральное (п/в) или комбинированное использование этого препарата при НБС, а также его применение в рамках авторской методики лечения НБС (внутридисковое введение).

О непосредственном эффекте курса в/м инъекций БКММР у пациентов с НБС свидетельствуют данные КИ, в которых показано снижение интенсивности боли 43,2–72,9% (в среднем на 61,2%). Одно из наиболее важных исследований БКММР при НБС – ДСПКИ, выполненное в соответствии со стандартами доказательной медицины и ставшее вским подтверждением эффективности и безопасности БКММР [51]. В этой работе 83 больных с ломбошиалгией получили курс БКММР в/м (по 1,0 мл №20) или п/в (в четыре точки по 0,25 мл №5), причем каждая из групп активной терапии соотносилась с контрольной группой (в/м или п/в инъекции физиологического раствора). Проводилась оценка параметров, определяющих состояние пациентов с ломбошиалгией (рис. 3). Применение БКММР в виде как в/м, так и п/в инъекций имело значимое преимущество по сравнению с плацебо. Так, число больных с хорошим или умеренным эффектом составило в группах активной терапии 61 и 69%, в группах контроля – 40 и 49% соответственно; ($p<0,05$). Эффект БКММР развивался сразу после завершения курса лечения и имел тенденцию к нарастанию в первые 3 мес. Сравнение в/м и п/в введения БКММР показало, что второй метод обеспечивает более быстрое действие, однако через 3 мес наблюдения различия в эффективности оказались статистически незначимыми. Таким образом, п/в введение БКММР не имеет долгосрочных преимуществ по сравнению с его в/м введением.

Интересны данные масштабного КИ (n=600), посвященного сравнению эффективности короткого курса в/м инъекций БКММР (№10) и аналогичных курсов других SYSADOA для парентерального применения – глюкозамина сульфата, остеохондрона и хондроитина. Установлено, что БКММР значительно превосходит препараты контроля по частоте купирования боли (снижение <30 мм по ВАШ) [55].

Недавно опубликованы результаты КИ, в котором оценивали эффективность курса в/м инъекций БКММР (1,0 мл №20) в комбинации с приемом НПВП и только использования НПВП (мелоксикам 7,5 мг). Хотя это КИ носит открытый характер, его результаты представляют несомненный интерес благодаря хорошей организации, комплексному и четкому анализу клинических проявлений НБС. Через 3 мес после начала терапии было отмечено статистически значимое преимущество БКММР в отношении купирования боли, улучшения функции (индекс Роланда–Морриса), динамики индекса активности боли в поясничном отделе (SBI), наличия признаков невропатической боли (по опроснику DN4) и потребности в приеме НПВП [58].

Наиболее длительная оценка (в течение 5 лет) результатов повторных курсов в/м и п/в введения БКММР при хро-

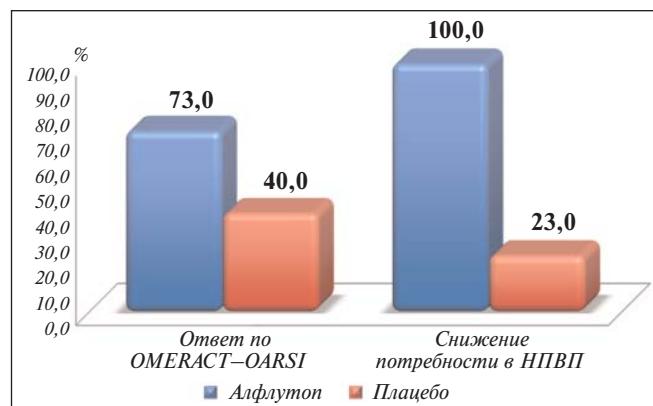


Рис. 1. Сравнение эффекта БКММР и плацебо (физиологический раствор) у больных OA КС: в/м инъекции (№20 на курс, всего 4 курса), наблюдение 24 мес, n=90 (адаптировано из [40])
Fig. 1. Comparison of the effect of BCSSF and placebo (saline) in patients with knee OA: IM injections (No. 20 per cycle; a total of 4 cycles), 24-month follow-up; n=90 (adapted from [40])

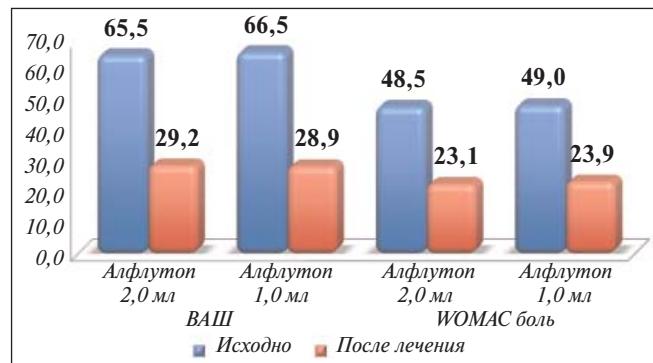


Рис. 2. Сравнение эффекта БКММР у больных OA КС: в/м инъекции 2,0 мл через день (№10 на курс) и 1,0 мл ежедневно (№20 на курс), наблюдение 6 нед, n=130 (адаптировано из [46])
Fig. 2. Comparison of the effect of BCSSF in patients with knee OA: IM injections of 2 ml every other day (No. 10 per cycle) and 1 ml daily (No. 20 per cycle), 6-week follow-up; n=130 (adapted from [46])

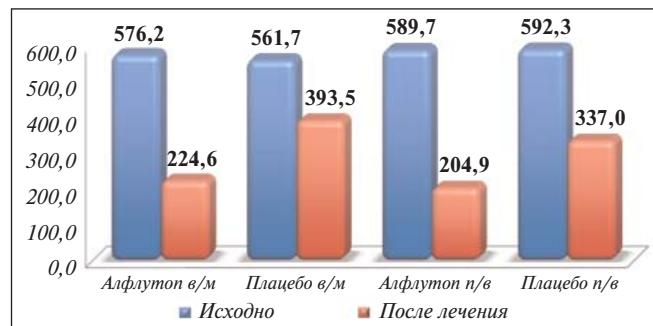


Рис. 3. Сравнение эффекта БКММР и плацебо у больных вертеброгенной ломбошиалгией: в/м инъекции 1,0 мл ежедневно (№20 на курс) или п/в инъекции в 4 точки по 0,25 мл (№5 на курс), наблюдение 3 мес, n=83 (адаптировано из [51])
Fig. 3. Comparison of the effect of BCSSF and placebo in patients with vertebralogenic lumbar ischialgia: IM injections of 1 ml daily (No. 20 per cycle) or subcutaneous injections of 0.25 ml into 4 points (No. 5 per cycle); 3-month follow-up; n=83 (adapted from [51]). Time course of changes in the subjective manifestations of lumbar ischialgia

нической НБС была проведена Е.Ю. Радоуцкой и соавт. [57]: достигнут успешный контроль боли и снижение частоты ежегодных рецидивов НБС.

БКММР при ПОМТ

Эффективность курсового в/м или локального применения (инъекции в пораженную область) БКММР при энзите, тендините и бурсите различной локализации изучалась в 6 КИ (n=273) – 3 открытых контролируемых и 3 ретроспективных с оценкой серии клинических наблюдений [59–64]. При этом использовались разные схемы терапии: локальные инъекции БКММР в сочетании с глюкокортикоидом (ГК), комбинация локальных инъекций БКММР с последующим в/м курсом, монотерапия локальными инъекциями БКММР или применение этого препарата в сочетании с НПВП. В целом представленные работы показали хороший эффект БКММР при ПОМТ как в качестве монотерапии, так и в комбинации с другими препаратами. По данным ряда КИ, терапия БКММР (в/м или локально) обеспечила снижение интенсивности боли с 49,5 до 60,9% (в среднем на 53,5%; табл.4). По данным двух КИ, улучшение или значительное улучшение после курса БКММР отмечали более 90% пациентов с ПОМТ (см. табл. 4).

БКММР в комплексном лечении после операций и травм

В 4 КИ (n=325) оценивалась эффективность контроля боли и восстановления функции после операций на КС (остеотомия или пластика передней крестообразной связки, ПКС) при использовании комплексной реабилитации и курса в/с или в/м инъекций БКММР [65–68]. Было показано, что применение препарата позволяло достичь более выраженного обезболивания и более эффективной реабилитации по сравнению с контролем (терапия без БКММР). Так, через месяц после реконструкции ПКС у молодых спортсменов, которые получили курс в/м инъекций БКММР (по 1,0 мл №20), динамика функции по шкале Kujala составила 23,9±18,2 балла, в контрольной группе – 13,1±13,5 балла (p<0,05) [67].

БКММР в лечении ОА локтевого и височно-нижнечелюстного (ВНЧС) суставов и профилактике ОА КС

Этой теме посвящены 3 КИ. В одном из них оценивались результаты серии околосуставных инъекций (№6) и последующего курса в/м введения (№20) БКММР у пациентов с ОА локтевого сустава [69]. Контрольную группу составили больные, проходившие реабилитационную программу. По сравнению с контролем применение БКММР (2 курса через 3 мес) позволило добиться статистически значимо большего уменьшения интенсивности боли в области локтевого сустава. Во второй работе показано хорошее действие серии в/с инъекций БКММР при ОА ВНЧС [70]. В третьем КИ изучена возможность профилактики развития ОА КС у 361 пациента с высоким риском данной патологии путем проведения повторных курсов БКММР в комбинации с пероральными SYSADOA. В качестве критерия развития ОА авторы использовали динамику высоты суставного хряща КС по данным УЗИ. Через 2 года наблюдения у лиц, получавших БКММР, отмечалось статистически значимо меньшее снижение высоты суставного хряща, чем в группе контроля [71].

Безопасность БКММР

Во всех рассмотренных КИ отмечен весьма благоприятный профиль БКММР. Хотя речь идет об использовании множественных инъекций, местные и системные нежелательные явления (НЯ) возникали редко. Так, в 24 работах не выявлено ни одного случая значимых лекарственных осложнений. В 13 других КИ частота НЯ составляла от 2 до 45%, однако все они носили легкий или умеренно выраженный характер, в подавляющем большинстве случаев не представляли угрозы здоровью пациентов и не требовали отмены БКММР или специального лечения. Во всех представленных КИ зафиксировано только 12 случаев отмены БКММР вследствие НЯ (в основном местные постинъекционные реакции). Так, в ДСПКИ Л.И. Алексеевой и соавт. [40] за 2 года наблюдения больным основной группы выполнено около 3500 инъекций БКММР, при этом необходимость прерывания лечения из-за НЯ возникла лишь в 2 случаях.

Заключение

Широкое использование инъекционных форм SYSADOA – одна из особенностей национальной медицинской школы. Многие российские эксперты и практикующие врачи считают, что в/м инъекции этих препаратов обеспечивают более быстрое и выраженное анальгетическое действие, чем пероральный прием. БКММР (Алфлутон®) уверенно занимает одну из лидирующих позиций среди инъекционных форм SYSADOA. БКММР – анальгетическое и противовоспалительное средство с оригинальным механизмом действия, что подтверждено серией экспериментальных исследований. Показаниями для его назначения являются ОА различной локализации (в том числе суставов позвоночника), а также сопутствующее ОА поражение околосуставных мягких тканей.

За последние 25 лет было проведено большое число КИ, в которых изучалась эффективность и безопасность БКММР при ОА, НБС и ПОМТ. Два из них [40, 51] являются ДСПКИ и выполнены в соответствии с требованиями доказательной медицины. Эти исследования дают наиболее значимые подтверждения терапевтического эффекта БКММР. Вместе с тем существенная часть открытых КИ проведены на хорошем методическом уровне (наличие контрольных групп, длительное наблюдение, использование современных параметров оценки результатов лечения), что позволяет рассматривать полученные в них данные как дополнительное и весьма важное свидетельство клинических преимуществ БКММР.

Следует отметить, что непрямое сравнение результатов ряда исследований указывает на близкую эффективность при ОА и НБС классического (курсовое в/м введение) и других (в/с, п/в, инъекции в область энзезисов и т. д.) режимов применения БКММР.

Таким образом, БКММР зарекомендовал себя как препарат с хорошей переносимостью и очень низким риском развития серьезных локальных и системных НЯ. Имеющаяся на сегодняшний день доказательная база может считаться достаточным основанием для активного использования БКММР в российской медицинской практике.

ОБЗОРЫ / REVIEWS

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Алексеева ЛИ, Таскина ЕА, Кашеварова НГ. Остеоартрит: эпидемиология, классификация, факторы риска и прогрессирования, клиника, диагностика, лечение. Современная ревматология. 2019;13(2):9-21. [Alekseeva LI, Taskina EA, Kashevarova NG. Osteoarthritis: epidemiology, classification, risk factors, and progression, clinical presentation, diagnosis, and treatment. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2019;13(2):9-21. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2019-2-9-21
2. Каратеев АЕ, Лила АМ. Остеоартрит: современная клиническая концепция и некоторые перспективные терапевтические подходы. Научно-практическая ревматология. 2018;56(1):70-81. [Karateev AE, Lila AM. Osteoarthritis: current clinical concept and some promising therapeutic approaches. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2018;56(1):70-81. (In Russ.)].
3. Favero M, Ramonda 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
4. Pincus T, Castrejon I, Yazici Y, et al. Osteoarthritis is as severe as rheumatoid arthritis: evidence over 40 years according to the same measure in each disease. *Clin Exp Rheumatol*. 2019 Sep-Oct;37 Suppl 120(5):7-17. Epub 2019 Oct 14
5. Hawker GA. Osteoarthritis is a serious disease. *Clin Exp Rheumatol*. 2019 Sep-Oct;37 Suppl 120(5):3-6. Epub 2019 Oct 14
6. 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
7. Fernandes GS, Valdes AM. Cardiovascular disease and osteoarthritis: common pathways and patient outcomes. *Eur J Clin Invest*. 2015 Apr;45(4):405-14. doi: 10.1111/eci.12413. Epub 2015 Feb 20
8. Wylde V, Beswick A, Bruce J, et al. Chronic pain after total knee arthroplasty. *EFORT Open Rev* 2018;3:461-70. doi: 10.1302/2058-5241.3.180004
9. Chodor P, Kruczynski J. Predicting Persistent Unclear Pain Following Primary Total Knee Arthroplasty. *Ortop Traumatol Rehabil*. 2016 Nov 30;18(6):527-36. doi: 10.5604/15093492.1230507
10. Törmälä S, Aarnio E, Mononen ME, et al. Eight-year trajectories of changes in health-related quality of life in knee osteoarthritis: Data from the Osteoarthritis Initiative (OAI). *PLoS One*. 2019 Jul 19;14(7):e0219902. doi: 10.1371/journal.pone.0219902. eCollection 2019
11. Harkey MS, Davis JE, Lu B, et al. Early pre-radiographic structural pathology precedes the onset of accelerated knee osteoarthritis. *BMC Musculoskelet Disord*. 2019 May 22;20(1):241. doi: 10.1186/s12891-019-2624-y
12. Woodell-May JE, Sommerfeld SD. Role of Inflammation and the Immune System in the Progression of Osteoarthritis. *J Orthop Res*. 2020 Feb;38(2):253-7. doi: 10.1002/jor.24457. Epub 2019 Sep 12
13. Wu CL, Harasymowicz NS, Klimak MA, et al. The role of macrophages in osteoarthritis and cartilage repair. *Osteoarthritis Cartilage*. 2020 May;28(5):544-54. doi: 10.1016/j.joca.2019.12.007. Epub 2020 Jan 8
14. Zhang W, Robertson WB, Zhao J, et al. Emerging Trend in the Pharmacotherapy of Osteoarthritis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019 Jul 2;10:431. doi: 10.3389/fendo.2019.00431. eCollection 2019
15. Conaghan PG, Cook AD, Hamilton JA, Tak PP. Therapeutic options for targeting inflammatory osteoarthritis pain. *Nat Rev Rheumatol*. 2019 Jun;15(6):355-63. doi: 10.1038/s41584-019-0221-y
16. Miller RE, Block JA, Malfait AM. What is new in pain modification in osteoarthritis? *Rheumatology (Oxford)*. 2018 May 1;57(suppl_4):iv99-iv107. doi: 10.1093/rheumatology/kex522
17. Delanois RE, Etcheson JI, Sodhi N, et al. Biologic Therapies for the Treatment of Knee Osteoarthritis. *J Arthroplasty*. 2019 Apr;34(4):801-13. doi: 10.1016/j.arth.2018.12.001. Epub 2018 Dec 17
18. Лила АМ, Алексеева ЛИ, Таскина ЕА. Современные подходы к терапии остеоартрита с учетом обновленных международных рекомендаций. Русский медицинский журнал. 2019;(11):48-52. [Lila AM, Alekseeva LI, Taskina EA. Modern approaches to the treatment of osteoarthritis based on the updated international recommendations. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2019;(11):48-52. (In Russ.)].
19. Bruyere O, Honvo G, Veronese N, et al. An updated algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO). *Semin Arthritis Rheum*. 2019 Apr 30. pii: S0049-0172(19)30043-5. doi: 10.1016/j.semarthrit.2019.04.008
20. Каратеев АЕ, Давыдов ОС, Яхно НН и др. Остеоартрит суставов позвоночника как причина хронической боли в нижней части спины. Научно-практическая ревматология. 2019;57:1-16. [Karateev AE, Davydov OS, Yakhno NN, et al. Osteoarthritis of the spine joints as a cause of chronic lower back pain. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2019;57:1-16. (In Russ.)].
21. Gellhorn AC, Katz JN, Suri P. Osteoarthritis of the spine: the facet joints.
- Nat Rev Rheumatol*. 2013 Apr;9(4):216-24. doi: 10.1038/nrrheum.2012.199. Epub 2012 Nov 13
22. Rustenburg CME, Emanuel KS, Peeters M, et al. Osteoarthritis and intervertebral disc degeneration: Quite different, quite similar. *J Orthop Res*. 2018 Oct 19;1(4):e1033. doi: 10.1002/jor.21033. eCollection 2018 Dec.
23. Bruyere O, Cooper C, Al-Daghri NM, et al. Inappropriate claims from non-equivalent medications in osteoarthritis: a position paper endorsed by the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO). *Aging Clin Exp Res*. 2018 Feb;30(2):111-17. doi: 10.1007/s40520-017-0861-1. Epub 2017 Nov 24
24. Ibargoyen-Roteta N, Mateos Del Pino M, Gutierrez-Ibarluzea I, et al. Variability in the prescription of drugs with uncertain effectiveness. The case of SYSADOA in the Basque Country. *GMS Health Technol Assess*. 2018 Nov 5;14:Doc01. doi: 10.3205/hta000130. eCollection 2018
25. Самородская ИВ, Степченков ВИ. Сравнение подходов к терапии хондропротекторами на основании анализа клинических рекомендаций разных стран. Медицинский совет. 2020;(4):153-61. [Samorodskaya IV, Stepchenkov VI. Sravnenie podkhodov k terapii khondroprotectorami na osnovanii analiza klinicheskikh rekomendatsii raznykh stran. *Meditinskii sovet*. 2020;(4):153-61. (In Russ.)].
26. Сарвиллина ИВ, Галустян АН, Хаджидис АК и др. Сравнительный клинико-экономический анализ применения препаратов SYSADOA, содержащих хондроитина сульфат или влияющих на его биосинтез, для лечения пациентов с остеоартрозом коленных суставов II стадии. Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. 2019;12(4):255-66. [Sarvilina IV, Galustyan AN, Khadzhidis AK, et al. Comparative clinical and economic analysis of the use of SYSADOA preparations containing chondroitin sulfate or affecting its biosynthesis for the treatment of patients with stage II knee osteoarthritis. *Sovremennaya Farmakoekonomika i Farmakoepidemiologiya*. 2019;12(4):255-66. (In Russ.)].
27. Перееверзев АП, Ткачева ОН, Ермакова ДВ и др. Комбинация компонентов для поддержания или улучшения функционального статуса у пациентов пожилого и старческого возраста (anti-age medicine). *Consilium Medicum*. 2019; 21(12):81-6. [Pereverzev AP, Tkacheva ON, Ermakova DV, et al. Combination of components for maintaining or improving functional status in elderly and senile patients (anti-age medicine). *Consilium Medicum*. 2019;21(12):81-6. (In Russ.)].

ОБЗОРЫ / REVIEWS

28. Чичасова НВ. Современная терапия остеоартроза. Алфлутоп в клинической практике: экспериментальные и клинические данные. Медицинский совет. 2017; (17):138-45.
[Chichasova NV. Sovremennaya terapiya osteoartroza. Modern therapy of osteoarthritis. Alflutop in clinical practice: experimental and clinical data. *Meditinskii sovet*. 2017; (17):138-45. (In Russ.)].
29. Olariu L, Dumitriu B, Ene DM, et al. Alflutop modulates «in vitro» relevant mechanism of osteoarthritic pathology. *Ann Series Biol Scientist*. 2017;6(1):82-99
30. Дроздов ВН, Коломиц ЕВ. Применение алфлутопа у больных остеоартрозом с гастропатией, развившейся на фоне лечения НПВП. Фарматека. 2005;(20):125-28.
[Drozdov VN, Kolomets EV. Use of alflutop in patients with osteoarthritis with gastropathy that developed during treatment with NSAIDs. *Farmateka*. 2005;(20):125-28. (In Russ.)].
31. Куксгауз ИА, Шекунова ЕВ, Кашкин ВА и др. Изучение гастропротективного эффекта препарата Алфлутоп на модели индуцированной диклофенаком гастропатии у крыс. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2019; (5):15-21.
[Kuksgauz IA, Shekunova EV, Kashkin VA, et al. Study of the gastroprotective effect of Alflutop on a model of diclofenac-induced gastropathy in rats. *Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya*. 2019; (5): 15-21. (In Russ.)].
32. Гроппа Л, Мынзату И, Карасава М и др. Эффективность Алфлутопа у больных деформирующими остеоартрозом. Клиническая ревматология. 1995;(3):26-9.
[Groppa L, Mynzatu I, Karasava M, et al. Effektivnost' Effectiveness of Alflutop in patients with deforming osteoarthritis. *Klinicheskaya revmatologiya*. 1995;(3):26-9. (In Russ.)].
33. Лукина ГВ, Сигидин ЯА. Опыт применения препарата Алфлутоп в лечении остеоартроза. Клиническая ревматология. 1996;(4):40-3.
[Lukina GV, Sigidin YaA. Experience of using Alflutop in the treatment of osteoarthritis. *Klinicheskaya revmatologiya*. 1996;(4):40-3. (In Russ.)].
34. Коршунов НИ, Баранова ЗЯ, Парусова НИ и др. Алфлутоп в лечении больных остеоартрозом. Российская ревматология. 1998;(2):26-31.
[Korshunov NI, Baranova ZYa, Parusova NI, et al. Alflutop in the treatment of patients with osteoarthritis. *Rossiiskaya revmatologiya*. 1998;(2):26-31. (In Russ.)].
35. Лукина ГВ, Сигидин ЯА, Чичасова НВ и др. Алфлутоп в терапии остеоартроза. Научно-практическая ревматология. 2004;(3):52-4.
[Lukina GV, Sigidin YaA, Chichasova NV, et al. Alflutop in the treatment of osteoarthri-
- тis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2004;(3):52-4. (In Russ.)].
36. Ходырев ВН, Знаицева НИ, Лобанова ГМ, Ридняк ЛМ. Оценка клинической эффективности алфлутопа при остеоартрозе. Научно-практическая ревматология. 2003;(1):36-41.
[Khodyrev VN, Znaisheva NI, Lobanova GM, Ridnyak LM. Evaluation of the clinical efficacy of alflutop in osteoarthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2003;(1):36-41. (In Russ.)].
37. Федорова ВА, Ерахторина НВ. Опыт применения алфлутопа при лечении остеоартроза. Препараты и технологии. 2009;(3):69-70.
[Fedorova VA, Erakhtorina NV. Experience of using alflutop in the treatment of osteoarthritis. *Preparati ta tekhnologii*. 2009; (3):69-70. (In Russ.)].
38. Светлова МС. Длительная терапия Алфлутопом: влияние на симптомы и качество жизни у больных гонартрозом ранних стадий (5-летнее наблюдение). Русский медицинский журнал. Ревматология. 2014;(7):504-8.
[Svetlova MS. Long-term therapy with Alflutop: effect on symptoms and quality of life in patients with early-stage gonarthrosis (5-year follow-up). *Russkii meditsinskii zhurnal. Revmatologiya*. 2014;(7):504-8. (In Russ.)].
39. Светлова МС. Рентгенологическое прогрессирование остеоартрита коленных суставов на фоне длительного лечения алфлутопом (5-летнее наблюдение). Медицинский Совет. 2017;(1S):108-12.
[Svetlova MS. X-ray progression of knee osteoarthritis during long-term treatment with alflutop (5-year follow-up). *Meditinskii Sovet*. 2017;(1S):108-12. (In Russ.)].
40. 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. Симптом-модифицирующее действие препарата. Научно-практическая ревматология. 2013;51(5):532-8.
[Alekseeva LI, Sharapova EP, Taskina EA, et al. A multicenter, blind, randomized, placebo-controlled study of the symptom-and structure-modifying effects of Alflutop in patients with knee osteoarthritis. Message 1. Symptom-modifying effect of the drug. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2013;51(5):532-8. (In Russ.)].
41. 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 ревма-
- тология. 2014;52(2):174-77.
[Alekseeva LI, Sharapova EP, Taskina EA, et al. A multicenter, blind, randomized, placebo-controlled study of the symptom-and structure-modifying effects of Alflutop in patients with knee osteoarthritis. Message 2. Evaluation of the structural-modifying effect of the drug. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2014;52(2):174-77. (In Russ.)].
42. Сакибаев КШ, Мамасаидов АТ, Абдуразитова ДИ и др. Алфлутоп: опыт клинического применения в лечении остеоартроза. Вестник Ошского государственного университета. 2015;(3):66-72.
[Sakibaev KSh, Mamasaidov AT, Abdurashitova DI, et al. Alflutop: clinical experience in the treatment of osteoarthritis. *Vestnik Oshskogo gosudarstvennogo universiteta*. 2015;(3):66-72. (In Russ.)].
43. Попов АА, Шамарина ЕА. Сравнительная оценка краткосрочной переносимости и безопасности алфлутопа и хондрогарда у амбулаторных больных остеоартритом коленных суставов. Остеопороз и остеопатии. 2016;(2):106-7.
[Popov AA, Shamarina EA. Comparative assessment of short-term tolerability and safety of alflutop and chondrogard in outpatient patients with knee osteoarthritis. *Osteoporoz i osteopatii*. 2016;(2):106-7. (In Russ.)].
44. Пощеконова ЛК, Красюков ПА, Пощеконов ДВ. Оценка роли алфлутопа в терапии остеоартроза: показания, клиническая эффективность, переносимость и влияние на качество жизни. Медицинский совет. 2016;(11):100-4.
[Poshekhanova LK, Krasjukov PA, Poshekhanov DV. Evaluation of the role of alflutop in the treatment of osteoarthritis: indications, clinical efficacy, tolerability and impact on quality of life. *Meditinskii sovet*. 2016;(11):100-4. (In Russ.)].
45. Трофимов ЕА, Мазуров ВИ, Мельников ЕС. Комбинированная медикаментозная терапия посттравматического гонартроза. Терапия. 2019;(6):44-9.
[Trofimov EA, Mazurov VI, Mel'nikov ES. Combined drug therapy for posttraumatic gonarthrosis. *Terapiya*. 2019;(6):44-9. (In Russ.)].
46. 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):

ОБЗОРЫ / REVIEWS

- 51-9. (In Russ.). doi: 10.14412/1996-7012-2019-3-51-59
47. Шарапова 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
48. 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. [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. (In Russ.). doi: 10.14412/1996-7012-2020-3-63-70
49. Хабиров ФА, Девликамова ФИ, Кадырова ЛР, Мавлиева ГМ. Изучение клинической эффективности препарата алфлутоп при коротком курсовом лечении больных остеохондрозом. Вертеброневрология. 2004;11(1-2):24-7. [Khabirov FA, Devlikamova FI, Kadyrova LR, Mavlieva GM. Study of the clinical efficacy of alflutop in short-term treatment of patients with osteochondrosis. *Vertebro-neurologiya*. 2004;11(1-2):24-7. (In Russ.).]
50. Ходырев ВН, Голикова ЛГ. Клиническая эффективность алфлутопа при остеохондрозе позвоночника (12-ти месячное исследование). Научно-практическая ревматология. 2005;43(2):33-36. [Khodyrev VN, Golikova LG. Clinical efficacy of alflutop in spinal osteochondrosis (12-month study). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2005;43(2):33-36. (In Russ.).]
51. Левин ОС, Олюнин ДЮ, Голубева ЛВ. Эффективность алфлутопа при хронической вертеброгенной лumboschialgia по данным двойного слепого плацебо-контролируемого исследования. Научно-практическая ревматология. 2004;(4):80-3. [Levin OS, Olyunin DYu, Golubeva LV. Efficacy of alflutop in chronic vertebrogenic lumboschialgia according to a double-blind placebo-controlled study. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2004;(4):80-3. (In Russ.).]
52. Левин ОС, Казакова ТВ, Гришин ДВ и др. Эффективность Алфлутопа при вертеброгенной cervicobrachialgia. Фармакетка. 2008;(6):525-55. [Levin OS, Kazakova TV, Grishin DV, et al. The efficacy of Alflutop in the vertebral cervicobrachialgia. *Farmateka*. 2008;(6):525-55. (In Russ.).]
53. Данилов АБ, Жаркова ТР, Ахметдажнова ЛЕ. Аналгетические свойства препарата Алфлутоп в лечении хронической боли в спине. Consilium Medicum. 2010;(2):26-9. [Danilov AB, Zharkova TR, Akhmetdazhnova LE. Analgesic properties of Alflutop in the treatment of chronic back pain. *Consilium Medicum*. 2010;(2):26-9. (In Russ.).]
54. Кайшибаева ГС. Эффективность препарата Алфлутоп у пациентов с вертеброгенной патологией. Вестник АГИУВ. 2012;(4):59-62. [Kaishibaeva GS. Efficacy of Alflutop in patients with vertebrogenic pathology. *Vestnik AGIUV*. 2012;(4):59-62. (In Russ.).]
55. Ковалчук ВВ. Применение препарата Алфлутоп как возможность повышения эффективности традиционной терапии больных, страдающих болями в спине. Русский медицинский журнал. 2014; (10):777-9. [Koval'chuk VV. The use of Alflutop as an opportunity to improve the effectiveness of traditional therapy for patients suffering from back pain. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2014; (10):777-9. (In Russ.).]
56. Смирнов ВП, Литвинова НА, Жуков ВП и др. Внутридисковое введение хондропротектора в лечении дистрофии. Лечебный врач. 2018;(5):7-12. [Smirnov VP, Litvinova NA, Zhukov VP, et al. Intradiscal administration of chondroprotectors in the treatment of dorsopathies. *Lechashchii vrach*. 2018;(5):7-12. (In Russ.).]
57. Радоуцкая ЕЮ, Новикова ИИ, Ерофеев ЮВ. Опыт применения Алфлутопа в лечении профессиональной вертеброгенной патологии. Профилактическая медицина. 2019;22(6-1):112-17. [Radoutskaya EYu, Novikova II, Erofeev YuV. Experience of using Alflutop in the treatment of occupational vertebrogenic pathology. *Profilakticheskaya meditsina*. 2019;22 (6-1):112-17. (In Russ.).]
58. Живолупов СА, Данилов АБ, Баранцевич ЕР и др. Эффективность и безопасность применения препарата Алфлутоп при лечении болевого синдрома в нижней части спины. Manage Pain. 2020;(1):24-31. [Zhivolupov SA, Danilov AB, Barantsevich ER, et al. Efficacy and safety of Alflutop in the treatment of lower back pain. *Manage Pain*. 2020;(1):24-31. (In Russ.).]
59. Носков СМ, Фетеlego ОИ, Красавина ИГ, Долгова ЛН. Алфлутоп в локальной терапии периартиритов плеча. Терапевтический архив. 2005;77(8):57-60. [Noskov SM, Fetelego OI, Krasavina IG, Dolgova LN. Alflutop in local therapy of shoulder periarthritis. *Terapevticheskii arkhiv*. 2005;77(8):57-60. (In Russ.).]
60. Салихов ИГ, Волкова ЭР, Якупова СП. Периартикулярное применение хондропротекторов у больных гонартрозом с признаками поражения сухожильно-связочного аппарата. Consilium medicum. 2006;8(2):50-3. [Salikhov IG, Volkova ER, Yakupova SP. Periarticular use of chondroprotectors in patients with gonarthrosis with signs of damage to the tendon-ligamentous apparatus. *Consilium medicum*. 2006;8(2):50-3. (In Russ.).]
61. Хитров НА. Периартирит плечевого сустава – современные пути лечения. Consilium medicum. 2010;(1):65-70. [Khitrov NA. Periarthritis of the shoulder joint-modern ways of treatment. *Consilium medicum*. 2010;(1):65-70. (In Russ.).]
62. Головач ИЮ, Лазоренко ЕА, Чипко ТМ и др. Эффективность алфлутопа в локальной терапии болевых синдромов при периартиrite плечевого сустава. Международный неврологический журнал. 2011; (5):25-8. [Golovach IYu, Lazorenko EA, Chipko TM, et al. Effectiveness of alflutop in local therapy of pain syndromes in periarthritis of the shoulder joint. *Mezhdunarodnyi nevrologicheskii zhurnal*. 2011;(5):25-8. (In Russ.).]
63. Хитров НА. Лечение патологии парартикулярных тканей перифокальными инъекциями комбинированных препаратов. Медицинский совет. 2019;(18):92-102. [Khitrov NA. Treatment of diseases of the para-articular tissue perifocal injection of the combined drugs. *Meditinskii sovet*. 2019; (18):92-102. (In Russ.).]
64. Полякова ЮВ, Ахвердян ЮР, Папичев ЛЕ и др. Роль препарата на основе биоактивного концентрата из мелкой морской рыбы в комплексной терапии остеоартрита и дегенеративных заболеваний плечевого сустава. Медицинский алфавит. 2019;(37):40-3. [Polyakova YuV, Akhverdyan YuR, Papichev LE, et al. The role of a drug based on bioactive concentrate from small sea fish in the complex therapy of osteoarthritis and degenerative diseases of the shoulder joint. *Meditinskii alfavit*. 2019;(37):40-3. (In Russ.).]
65. Тетерин ОГ, Маланин ДА, Питкевич ЮЭ, Петров ДЮ. Использование алфлутопа для оптимизации послеоперационного периода у больных гонартрозом. Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова. 2007;(2):47-50. [Teterin OG, Malanin DA, Pitkevich YuE, Petrov DYu. Use of alflutop for optimization of postoperative period in patients with gonarthrosis. *Vestnik travmatologii i ortopedii im. N.N. Priorova*. 2007;(2):47-50. (In Russ.).]

ОБЗОРЫ / REVIEWS

66. Третьяков ВБ. Применение препарата алфлутоп в комплексе лечения пространныматического остеоартроза коленного сустава. Кафедра травматологии и ортопедии. 2017;(2):11-3.
[Tret'yakov VB. Use of alflutop in the treatment of post-traumatic osteoarthritis of the knee joint. *Kafedra travmatologii i ortopedii*. 2017;(2):11-3. (In Russ.)].
67. Ар'ков ВВ, Дмитриев АА, Ершов ПЮ и др. Применение комбинированной инъекционной терапии хондропротекторами для коррекции пателлофеморального болевого синдрома у спортсменов после реконструкции передней крестообразной связки коленного сустава. Лечащий врач. 2019;(5):78-82.
[Ar'kov VV, Dmitriev AA, Ershov PYu, et al. Use of combined injection therapy with chondroprotectors to correct patellofemoral pain syndrome in athletes after reconstruction of the anterior cruciate ligament of the knee joint. *Lechashchii vrach*. 2019;(5):78-82.
- (In Russ.)].
68. Развалеева ДВ, Развалеев АС, Еремушкин МА, Стяжкина ЕМ. Сравнительная эффективность консервативной и оперативной тактики лечения пациентов после травмы ПКС с использованием роботизированной механотерапевтической системы «CON-TREX». Вестник восстановительной медицины. 2019;(5):37-41.
[Razvalyeva DV, Razvalyeva AS, Eremushkin MA, Styazhkina EM. Comparative effectiveness of conservative and operative tactics of treatment of patients after PCC injury using the robotic mechanotherapy system «CON-TREX». *Vestnik vosstanovitel'noi meditsiny*. 2019;(5):37-41. (In Russ.)].
69. Бойко ИВ, Лифаренко ЕЛ. Эффективность использования алфлутопа в медицинской реабилитации больных с остеоартрозом локтевого сустава. Літопис травматології та ортопедії. 2006;(142):100-5.
[Boiko IV, Lifarenko EL. Efficiency of using alflutop in medical rehabilitation of patients with osteoarthritis of the elbow joint. *Litopis travmatologii ta ortopedii*. 2006;(142):100-5. (In Russ.)].
70. Сулимов АФ, Фелькер ВВ, Савченко РК, Аскенов СИ. Комплексное лечение больных с вторичным остеоартрозом височно-нижнечелюстного сустава. Российский стоматологический журнал. 2012;(1):32-4.
[Sulimov AF, Fel'ker VV, Savchenko RK, Askenov SI. Complex treatment of patients with secondary osteoarthritis of the temporomandibular joint. *Rossiiskii stomatologicheskii zhurnal*. 2012;(1):32-4. (In Russ.)].
71. Аршин ЕВ, Горшков ДА, Радощекин МА и др. Доклинические проявления гонартроза: обоснование ранней хондропротективной терапии. Терапия. 2019;(8):90-5.
[Arshin EV, Gorshkov DA, Radoshchekin MA, et al. Pre-clinical manifestations of osteoarthritis: rationale for early chondroprotective therapy. *Terapiya*. 2019;(8):90-5. (In Russ.)].

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

10.09.2020/27.10.2020/30.10.2020

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья спонсируется компанией «Биотехнос». Спонсор участвовал в разработке проекта исследования и поддержке исследовательской программы, а также принятия решения о представлении статьи для публикации. Конфликт интересов не повлиял на результаты исследования.

Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Автор принимал участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена автором.

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

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

Безрецептурный напроксен в ревматологической практике: область применения и терапевтические преимущества

Филатова Е.С., Каратеев А.Е.

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

Безрецептурные нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) содержат относительно низкую дозу действующего вещества и предназначены для кратковременного приема (3–5 дней). Они эффективны и удобны при лечении скелетно-мышечной боли во многих клинических ситуациях в ревматологической практике. Безрецептурный напроксен в дозе 275 мг обладает доказанной анальгетической эффективностью, длительностью действия до 12–15 ч после однократного приема и благоприятным профилем безопасности. Он может с успехом применяться для терапии обострений остеоартрита, кратковременных эпизодов боли при стабильном течении аутоиммунных воспалительных ревматических заболеваний, при острой неспецифической боли в спине и в debutе патологии околосуставных мягких тканей. Этот препарат, с учетом национальных рекомендаций по использованию НПВП, может назначаться на короткое время в качестве анальгетической терапии у пациентов с высоким риском кардиоваскулярных осложнений. Особую ценность он представляет для амбулаторной практики, поскольку пациенты могут его свободно приобрести и использовать в соответствии с принципами «ответственного самолечения».

Ключевые слова: нестероидные противовоспалительные препараты; напроксен; напроксен натрия; Тералив 275®; эффективность; безопасность; ревматические заболевания

Контакты: Андрей Евгеньевич Каратеев; aekarat@yandex.ru

Для ссылки: Филатова ЕС, Каратеев АЕ. Безрецептурный напроксен в ревматологической практике: область применения и терапевтические преимущества. Современная ревматология. 2020;14(4):125–131. DOI: 10.14412/1996-7012-2020-4-125-131

Over-the-counter naproxen in rheumatology practice: scope and therapeutic benefits

Filatova E.S., Karateev A.E.

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

Over-the-counter nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) contain a relatively low dose of their active ingredient and are intended for short-term use (for 3–5 days). They are effective and convenient in the treatment of musculoskeletal pain in many clinical situations in rheumatology practice. Over-the-counter naproxen 275 mg has a proven analgesic efficacy, with its action duration of up to 12–15 hours after single-dose administration, and a favorable safety profile. It can be used successfully for the management of exacerbations of osteoarthritis, short-term episodes of pain with a stable course of autoimmune inflammatory rheumatic diseases, with acute nonspecific back pain and at the onset of periarticular soft tissue pathology. With allowance made for the national guidelines for the use of NSAIDs, this drug can be prescribed for a short time as an analgesic therapy in patients at high risk for cardiovascular events. It is of particular value for outpatient practice, since the patients can freely purchase and use it in accordance with the principles of responsible self-medication.

Keywords: nonsteroidal anti-inflammatory drugs; naproxen; naproxen sodium; Teraliv 275®; efficiency; safety; rheumatic diseases.

Contact: Andrey Evgenyevich Karateev; aekarat@yandex.ru

For reference: Filatova ES, Karateev AE. Over-the-counter naproxen in rheumatology practice: scope and therapeutic benefits. Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal. 2020;14(4):125–131. DOI: 10.14412/1996-7012-2020-4-125-131

Анальгетическая терапия при ревматических заболеваниях (РЗ)

Анальгетическая терапия – неотъемлемая часть ведения пациентов с РЗ, основным и наиболее характерным проявлением которых является боль, прежде всего связанная с поражением структур скелетно-мышечной системы [1]. Возникновение болевых ощущений при РЗ обусловлено

их патогенезом и отражает в первую очередь процесс воспаления, вызванный аутоиммунными, метаболическими или дегенеративными нарушениями. Воспалительная реакция, при которой происходят активация и хемотаксис макрофагов, клеток лейкоцитарного и лимфоцитарного ряда, каскадная продукция цитокинов, хемокинов и факторов роста, синтез медиаторов воспаления, сопровождается сенсибилиза-

цией периферических и центральных структур ноцицептивной системы, а также прямым возбуждением болевых рецепторов, которые широко представлены в синовиальной оболочке, надкостнице, связках и мышцах [2, 3].

Однако боль – субъективное ощущение, интенсивность которого определяется не только выраженной воспалением и тяжестью повреждения ткани, но и длительностью страдания, функциональными нарушениями, психологическим статусом, воспитанием, социальными проблемами и др. [4, 5]. Поэтому переживание боли и оценка ее выраженности могут быть примерно одинаковыми как при ревматоидном артите (РА), для которого типичны активное системное воспаление и клиническая картина полиартирита, так и при остеоартрите (OA), который характеризуется локальной низкоинтенсивной воспалительной реакцией и поражением суставов в виде моно- или олигоартирита. В этом отношении весьма показательна работа T. Pincus и соавт. [6], которые сравнивали субъективную оценку боли и функциональных нарушений у пациентов с OA и RA по данным 8 исследований, проведенных в Европе и США. Медиана выраженности боли (по шкале 0–10) при RA варьировалась от 4,3 до 4,7, при OA – от 4,3 до 6,1; медиана HAQ – соответственно от 1,7 до 3,2 и от 1,9 до 2,7. Использование комплексного индекса активности RAPID 3 (routine assessment of patient index data) показало сопоставимые средние значения для RA (от 6,2 до 15,6) и OA (от 10,3 до 16,8). Можно видеть, что по всем оцениваемым параметрам выраженность боли и функциональных нарушений при OA отнюдь не меньше, чем при RA.

Использование анальгетиков при РЗ не теряет своей актуальности, несмотря на революционные достижения в лечении аутоиммунных воспалительных заболеваний, связанные с широким применением в клинической практике генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) и таргетных синтетических базисных противовоспалительных препаратов (ингибиторы JAK). Даже эффективное подавление иммунного воспаления и достижение клинико-лабораторной ремиссии не обеспечивают полного устранения боли и обусловленных ею психологических проблем, таких как депрессия и тревожность. С одной стороны, это определяется сложным, многоплановым патогенезом хронической боли при РЗ, включающим механизмы центральной сенсилизации и нейропластические процессы, с другой – функциональными нарушениями и дегенеративными процессами (фиброз, неоангиогенез, гетеротопическая оссификация), которые развиваются вследствие аутоиммунной агрессии и приводят к формированию «вторичного» OA и стойким биомеханическим нарушениям [4, 5, 7]. Так, K. Michaud и соавт. [8] представили анализ 48 исследований, в которых оценивалось состояние больных RA с ремиссией или низкой активностью заболевания на фоне активной терапии. В большинстве работ отмечалось сохранение у этих пациентов «резидуальных» симптомов, ухудшающих качество жизни и вызывающих серьезное беспокойство: функциональных нарушений (в 34 исследованиях), боли и припухлости отдельных суставов (в 18), боли (в 17), неудовлетворительной оценки самочувствия (в 15), повышенной утомляемости (в 14).

Хорошой иллюстрацией данного положения является недавно опубликованная работа P. Vergne-Salle и соавт. [9], изучавших частоту боли у 295 больных RA, 83% из которых

получали ГИБП. 38,7% пациентов данной когорты находились в состоянии ремиссии (DAS28 <2,6), еще 15,4% имели низкую активность RA (2,6≤DAS28<3,2); у этих 156 пациентов, несмотря на очевидный успех терапии, боль сохранялась. Средняя выраженность болевых ощущений составляла $21,8 \pm 21,3$ мм, среднее значение самой выраженной боли за последние 8 дней – $29,1 \pm 27,5$ мм по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), интенсивность боли статистически значимо повышалась при ходьбе и особенно при работе. У 29,7% больных с низкой активностью или ремиссией RA отмечались признаки умеренной или выраженной депрессии.

Очевидно, что существенная часть больных RA вынуждена регулярно применять обезболивающие препараты. Это показывает, в частности, исследование A. Steffen и соавт. [10], которые проанализировали использование различных препаратов у 54 896 больных RA, включенных в германский национальный регистр. В этой когорте 64% пациентов принимали нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) в течение первого года и около 40% – к третьему году лечения RA.

Еще выше потребность в анальгетиках при OA – наиболее распространенном прогрессирующем заболевании суставов, характеризующемся хронической болью, при котором до настоящего времени отсутствует общепризнанная «базисная» патогенетическая терапия. Конечно, в качестве последней могут рассматриваться симптоматические лекарственные средства замедленного действия (symptomatic slow acting drugs for osteoarthritis, SYSADOA) – их длительное применение позволяет уменьшить симптомы OA и замедлить прогрессирование структурных изменений суставов. Однако эффект SYSADOA развивается не сразу и не всегда позволяет контролировать обострения заболевания. Поэтому при OA так широко используются НПВП [1, 3, 11]. M. Akazawa и соавт. [12], изучавшие применение обезболивающих средств у 118 996 пациентов с OA с 2013 по 2017 г. по данным японского национального регистра, установили, что примерно 90% из них были назначены НПВП. C. Zeng и соавт. [13] проанализировали лекарственную терапию у 125 696 британских больных OA с 2000 по 2016 г. Как оказалось, 44% больных получали активную анальгетическую терапию – НПВП (перорально или локально), парацетамол или опиоиды.

НПВП являются наиболее популярным средством для лечения боли в ревматологической практике. Они удобны, доступны, обладают хорошим анальгетическим и противовоспалительным действием, которое позволяет успешно контролировать основные симптомы РЗ. Однако НПВП способны вызывать серьезные неблагоприятные реакции (НР), в основном со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и сердечно-сосудистой системы (ССС), что требует осторожного извешенного их использования у лиц, имеющих серьезные коморбидные заболевания и факторы риска лекарственных осложнений [14–18].

Одним из основных методов уменьшения риска НР, связанных с НПВП, может считаться их назначение в относительно низких дозах и в течение короткого времени [17, 18]. Хорошо известно, что при длительном применении НПВП частота осложнений закономерно возрастает. Это показано, в частности, в недавно опубликованном исследовании M. Bally и соавт. [19], которые изучали риск развития инфаркта миокарда (ИМ) у больных, принимавших НПВП,

в зависимости от длительности использования этих препаратов. Исследуемую группу составили 21 256 пациентов, перенесших данное осложнение, контроль – 233 816 лиц, сопоставимых по полу и возрасту. Практически для всех НПВП продемонстрирована отчетливая зависимость между развитием ИМ и длительностью применения, при этом минимальный риск оставался только в первые 7 дней.

В практике ревматолога часто возникают ситуации, когда для контроля боли требуется использование анальгетиков в течение короткого времени. Выше были представлены работы, в которых описаны пациенты с РА, получавшие адекватную терапию БПВП, находившиеся в состоянии ремиссии или имевшие стабильно низкую активность заболевания, но испытывавшие боль [8, 9]. Фактором, провоцирующим появление боли, может быть физическая нагрузка (нередко обычная бытовая), которая становится серьезным «механическим стрессом» для пораженных суставов и их связочного аппарата. В этом случае прием небольших доз НПВП коротким курсом (2–3 дня) может оказаться достаточным для устранения неприятных ощущений и восстановления функциональной активности.

При обострении ОА нередко наблюдается кратковременное повышения интенсивности боли, сопровождающееся скованностью, усилением функциональных проблем, снижением настроения и социальной адаптации [20]. Е. Ратту и соавт. [21] оценивали частоту и продолжительность рецидивов ОА у 67 больных, которые фиксировали обострения заболевания в дневнике. В течение месяца обострение ОА возникло у 30 (45%) больных, причем у 16 из них – лишь одно, у 6 – два, у 6 – три, у 2 – четыре; длительность обострения составляла в среднем 8 дней (от 3 до 30). При этом большинство пациентов описывали обострение как эпизод резкой, пульсирующей, колющей, жгучей боли, сопровождающейся отечностью сустава, хромотой и скованностью, пробуждением от боли, ограничением повседневной активности и необходимостью принимать большое количество анальгетиков.

Срок «подавления» обострения ОА может широко варьироваться в зависимости от клинической ситуации и фенотипа болезни. Тем не менее во многих случаях для значительного уменьшения интенсивности боли и восстановления функции достаточно приема НПВП в течение примерно 5 дней. М.Ж. Томас и соавт. [22] изучали обострения ОА у 449 пациентов. Главным признаком обострения считалось усиление боли ≥ 5 по числовой рейтинговой шкале (ЧРШ, 0–10). Все больные получали НПВП в течение 5 дней. В результате в 35,5% наблюдений боль была полностью или практически полностью купирована, а в 28,7% ее интенсивность снизилась на 40–50%.

Безрецептурный напроксен

Представленные выше данные обосновывают применение в ревматологической практике безрецептурных НПВП в качестве анальгетической терапии. К этим препаратам относятся готовые лекарственные формы, содержащие относительно небольшие дозы действующего вещества и предназначенные для кратковременного приема, как правило, на протяжении 3–5 дней. Важным преимуществом безрецептурных НПВП является возможность их свободного приобретения пациентами и использования в рамках «ответственного самолечения» [23, 24].

Очевидно, что даже при эффективном контроле заболевания «базисной» терапией (базисные противовоспалительные препараты при РА, SYSADOA при ОА) состояние больного может быть подвержено определенным колебаниям. При этом пациенты не имеют реальной возможности постоянно обращаться за советами к лечащему врачу [23, 24]. Поэтому они должны уметь самостоятельно справляться с относительно небольшими проблемами, которые могут возникать на амбулаторном этапе лечения, такими как кратковременное усиление боли при РА и ОА после физической нагрузки, эмоциональных переживаний или при изменении погоды [25, 26]. Эффективные, сравнительно безопасные и доступные безрецептурные НПВП могут рассматриваться в данной ситуации как препараты выбора.

Одним из наиболее популярных в мире безрецептурных НПВП является напроксен. Он известен практикующим врачам прежде всего как НПВП с наименьшим риском кардиоваскулярных осложнений [27, 28]. Это подтверждено множеством клинических и популяционных исследований, а также соответствующим метаанализом [29]. Кардиобезопасность напроксена была четко обозначена в 2007 г. Американской кардиологической ассоциацией (American Heart Association, АНА) в рекомендациях по снижению числа кардиоваскулярных осложнений при лечении боли, связанной с заболеваниями скелетно-мышечной системы. В качестве препарата «первой линии» было предложено использовать парацетамол, в случае его неэффективности – аспирин, а затем трамадол и другие анальгетики опиоидного ряда. При необходимости применения НПВП предлагалось начинать лечение именно с напроксена как самого безопасного для ССС препарата данной фармакологической группы [30]. К аналогичному заключению пришли эксперты Европейской антиревматической лиги (European League Against Rheumatism, EULAR), которые считают назначение напроксена в сочетании с ингибиторами протонной помпы (ИПП) наиболее целесообразным у больных РЗ с высоким риском кардиоваскулярных осложнений [31]. Такого же мнения о безопасности напроксена для ССС придерживаются и британские эксперты из Национального института здравоохранения и передового опыта (National Institute for Health and Care Excellence, NICE) [32]. Российские эксперты в целом поддерживают точку зрения западных коллег. Согласно положениям национальных рекомендаций по рациональному использованию НПВП в клинической практике (2018), применение напроксена в комбинации с ИПП – наиболее безопасный подход при необходимости контроля боли у лиц, имеющих умеренный/высокий риск осложнений со стороны ССС. Назначение низких доз напроксена (до 500 мг/сут) – единственно возможный вариант использования НПВП у больных с кардиоваскулярными осложнениями в анамнезе [33].

Напроксен не только имеет очевидное преимущество в отношении кардиоваскулярной безопасности, но и является эффективным анальгетиком, который может с успехом применяться как при острой, так и при хронической боли. Этот препарат изучался в серии рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) при разных заболеваниях (от острого подагрического артрита и послеоперационной боли до многолетней терапии ОА) и сравнивался с плацебо, парацетамолом, опиоидами, другими НПВП и глюококтикоидами. Во всех случаях терапия напроксено обеспечивала

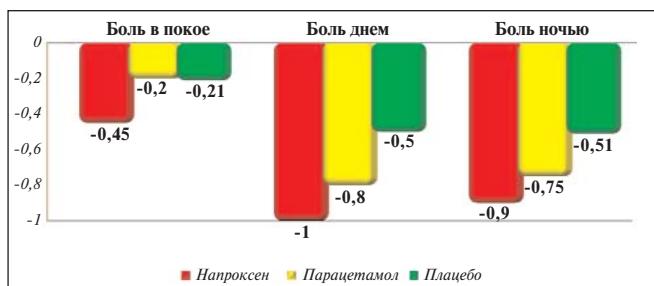


Рис. 1. Уменьшение боли (по ВАШ) на фоне приема безрецептурного напроксена 440–660 мг/сут, парацетамола 4000 мг/сут и плацебо у 445 больных ОА (адаптировано из [41])

Fig. 1. Relief pain on a visual analogue scale (VAS) when taking over-the-counter naproxen 440–660 mg/day, paracetamol 4000 mg/day, or placebo in 445 patients with OA (adapted from [41])

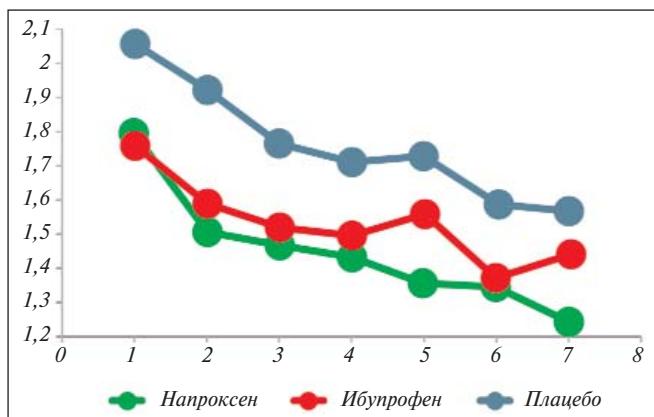


Рис. 2. Сравнение эффективности безрецептурного напроксена 440–660 мг/сут, ибuproфена 1200 мг/сут и плацебо у 444 больных ОА (адаптировано из [42]). Боль в ночное время (по ВАШ)

Fig. 2. Comparison of the efficacy of over-the-counter naproxen 440–660 mg/day, ibuprofen 1200 mg/day, and placebo in 444 patients with OA (adapted from [42]). Pain at night (on VAS)

ла выраженный обезболивающий и противовоспалительный эффект, который был сопоставим с таковым препаратов контроля или даже выше [27, 28].

Хороший анальгетический потенциал напроксена подтверждает метаанализ Кохрановского общества, проведенный С. Derry и соавт. [34]. В этой работе оценивались результаты 10 РКИ (n=996), в которых напроксен в дозе от 200 до 500 мг (однократный прием) сравнивался с плацебо при острой послеоперационной боли, в основном связанной со стоматологическими манипуляциями. Число пациентов, у которых было отмечено уменьшение боли на 50% через 4–6 ч после приема напроксена в дозе 200 мг, составило 45%, 400 мг – 49%, 500 мг – 52%; плацебо – от 11 до 16%. Дополнительное обезболивание после приема напроксена требовалось в среднем через 8,9 ч, плацебо – через 2 ч.

В метаанализе ряда РКИ, в которых изучалось обезболивающее действие нескольких популярных НПВП (в том числе напроксена) в сравнении с трамадолом и сильными опиоидами (оксикодоном и гидроморфоном) у пациентов с

ОА, показано, что напроксен не уступает по эффективности опиоидным анальгетикам [35]. Так, динамика индекса WOMAC боль на фоне приема НПВП, трамадола и более сильных опиоидов в течение 2–12 нед не различалась и составляла в среднем –18, –18 и –19 мм. При этом на фоне использования напроксена в дозе 750 мг и 1000 мг/сут уменьшение интенсивности болевых ощущений достигало в среднем 11–25 мм.

Как было отмечено выше, имеются зарубежные сообщения об очень длительном использовании напроксена¹. Так, Н. Williams и соавт. [36] в РКИ сравнивали результаты 2-летнего применения напроксена 750 мг/сут и парацетамола 3000 мг/сут у 178 больных ОА. Через 2 года после начала наблюдения в группе напроксена отмечалась отчетливая тенденция к более действенному контролю боли, чем при использовании парацетамола. Динамика боли (по ВАШ 10 см) в покое варьировалась от 3,0±2,2 до 1,0±1,8 см и от 3,0±2,2 до 2,0±2,4 см; при движении – от 5,0±2,7 до 3,0±2,2 см и от 5,0±3,3 до 4,0±3,0 см соответственно. Время, которое требовалось больному, чтобы пройти 50 футов (примерно 15 м) изменилось с 16,0±10,8 до 12,0±5,8 с и с 14,0±5,6 до 14,0±6,7 с соответственно ($p=0,03$). При этом число отмен вследствие НР на фоне приема напроксена и парацетамола не различалось, составив 23 и 18%. Близкие данные были получены А.Р. Temple и соавт. [37] в 12-месячном РКИ, в котором 571 пациент с ОА получал напроксен по 375 мг 2 раза в день или парацетамол по 1000 мг 4 раза в день. Динамика индекса WOMAC на фоне приема умеренной дозы напроксена и максимальной дозы парацетамола была сходной; при этом число отмен из-за НР в группе парацетамола составило 24,7%, напроксена – 22,2%.

Наиболее показательной среди исследований, в которых оценивалась эффективность напроксена при длительном использовании, является работа J. Reginster и соавт. [38]. В этом 2,5-летнем РКИ проводилось сравнение напроксена 1000 мг/сут и эторикоксиба 60 мг/сут у 997 пациентов с ОА. Обезболивающее действие обоих НПВП было примерно одинаковым: индекс WOMAC боль снизился в среднем с 67 и 67 мм в начале до 33 и 34 мм соответственно в конце периода наблюдения. Важно, что осложнения со стороны ССС у больных, получавших напроксен, отмечались существенно реже (6 случаев), чем при назначении эторикоксиба (13 случаев).

Низкие дозы напроксена (до 300 мг), которые содержатся в ряде безрецептурных анальгетиков, также весьма эффективны у пациентов с острой/подострой скелетно-мышечной болью. Так, М. Fathi и соавт. [39] сопоставляли разовое действие 250 мг напроксена и 5 мг наркотического анальгетика оксикодона у 150 пациентов с острой травмой мягких тканей. Эффект оказался примерно равным – через час после приема напроксена интенсивность боли по ЧРШ уменьшилась в среднем с 6,21±0,9 до 2,5±1,3, оксикодона – с 6,0±1,0 до 2,6±1,3. При этом НР при использовании напроксена возникали достоверно реже, чем при назначении оксикодона.

По анальгетическому действию напроксен соответствует наиболее популярным «ургентным» НПВП, таким как кеторолак. Р.Г. Plapler и соавт. [40] оценивали результат применения напроксена по 250 мг 3 раза в день и кеторола-

¹ В США и ряде других стран напроксен в безрецептурных дозах (Aleve[®]) зарегистрирован без ограничения длительности применения.

ОБЗОРЫ / REVIEWS

Безрецептурные НПВП в ревматологической практике
Over-the-counter NSAIDs in rheumatology practice

Категория пациентов	Показания для кратковременного использования напроксена в низких дозах
Пациенты с РА и ПсА в состоянии ремиссии/низкой активности, получающие с-БПВП в сочетании с ГИБП или в виде монотерапии либо тс-БПВП	Кратковременное усиление боли, вызванное нагрузкой (часто вследствие повреждения или воспаления околосуставных мягких тканей)
Пациенты с РА и ОА в стадии обострения	Необходимость применения НПВП в комплексном лечении выраженной боли у пациентов с высоким кардиоваскулярным риском
Пациенты с благоприятным течением ОА (например, на фоне приема SYSADOA) при амбулаторном наблюдении	Кратковременное обострение, связанное с чрезмерным напряжением, эмоциональным переживанием или изменением погоды (при первом появлении боли)
Пациенты с острой/подострой НБС	Амбулаторная терапия в дебюте заболевания (при первом появлении боли)
Пациенты с хронической НБС при амбулаторном наблюдении	Кратковременное обострение, связанное с чрезмерным напряжением, эмоциональным переживанием или изменением погоды (при первом появлении боли)
Пациенты с острой/подострой болью, связанной с поражением околосуставных мягких тканей (синдром сдавления ротаторов плеча, эпикондилит, синдром де Кервена, бурсит «гусиной лапки» и др.)	Амбулаторная терапия в дебюте заболевания (при первом появлении боли)
Пациенты со стабильным течением РЗ (не получающие регулярно рецептурные НПВП)	Кратковременная боль, не связанная с РЗ: головная, зубная боль, дисменорея, боль после небольших травм, в качестве жаропонижающей терапии при ОРВИ и др.

Примечание. ПсА – псориатический артрит; с-БПВП – синтетические базисные противовоспалительные препараты; тс-БПВП – таргетные синтетические базисные противовоспалительные препараты; ОРВИ – острая респираторная вирусная инфекция.

Note. PsA – psoriatic arthritis; sDMARDs – synthetic disease-modifying antirheumatic drugs; ts-DMARDs – targeted synthetic disease-modifying antirheumatic drugs; ARVI – acute respiratory viral infection.

ка по 10 мг 3 раза в день у 83 пациентов с острой неспецифической болью в спине (НБС). После 5 дней лечения динамика болевых ощущений и нарушения функции (по опроснику Роланда–Морриса) на фоне приема обоих препаратов статистически не различалась. Но потребность в использовании кеторолака при этом была в 2 раза выше, чем напроксена.

Преимущества напроксена в низких дозах отчетливо показаны в работе Н.Е. Golden и соавт. [41]. Этими авторами изучены результаты двух идентичных по дизайну РКИ, в которых 445 больных ОА получали напроксен 440/660 мг/сут, парацетамол 4000 мг/сут или плацебо. После 7 дней лечения результаты были достоверно лучше в группе напроксена по сравнению как с плацебо по всем параметрам, так и с парацетамолом по ряду параметров: боли при ходьбе, сгибании, подъеме и наклонах (рис. 1).

Столь же хороший результат получен М. Schiff и М. Minic [42] при анализе двух аналогичных по дизайну РКИ, в которых проводилось сравнение напроксена 440/660 мг/сут, ибuproфена 1200 мг/сут и плацебо у 444 больных ОА. После недели терапии напроксен достоверно превосходил по эффективности плацебо и не отличался (а по некоторым параметрам превосходил) от ибuproфена (рис. 2).

Важным преимуществом напроксена является длительность эффекта. Так, в обзоре А.М. Lila и соавт. [43] представлены данные, свидетельствующие о сохранении обезболивающего действия безрецептурных доз напроксена на протяжении 12–15 ч. Это преимущество показано S. Cooper и соавт. [44], которые сравнивали результаты однократного приема напроксена 440 мг, ибuproфена 400 мг и плацебо у 385 пациентов, испытывавших выраженную боль (≥ 5 по ЧРШ 0–10) после стоматологических опера-

ций. Согласно полученным данным, напроксен достоверно превосходил ибuproфен и плацебо по выраженности и длительности анальгетического эффекта. Так, в течение 24 ч после приема 440 мг напроксена дополнительное обезболивание потребовалось лишь 34,9% пациентов, в то время как после приема 400 мг ибuproфена и плацебо – 83,0 и 81,5% соответственно.

Хотя напроксен является неселективным ингибитором циклооксигеназы 2 и способен, как и все представители этой подгруппы НПВП, вызывать осложнения со стороны ЖКТ, его безрецептурные формы отличаются хорошей переносимостью и низким риском развития серьезных гастроинтестинальных НР. Это подтверждают данные V. Bansal и соавт. [45], выполнивших метаанализ 46 РКИ, в которых оценивалась частота осложнений при использовании низких доз напроксена и плацебо; 4623 пациента принимали напроксен и 2659 пациентов – плацебо. В 22 РКИ напроксен назначали однократно по 220 мг, в 15 – многоократно (440–660 мг/сут), а в 9 – в режиме «по требованию». В итоге суммарная частота НР при использовании низких доз напроксена не превышала количество НР у пациентов, получавших плацебо. Отношение шансов (ОШ) ЖКТ-осложнений для однократного приема низкой дозы напроксена равнялось 0,925, для многоократного приема низких доз – 0,830, для приема «по требованию» – 0,998. Во всех случаях различие оказалось незначимым по сравнению с плацебо.

Безрецептурный напроксен практически не повышает риск кардиоваскулярных нарушений. Это подтверждают результаты масштабной работы P. McGettigan и D. Heneghan [46], которые провели метаанализ 30 исследований случай-контроль ($n=184\,946$) и 21 когортного исследования (популяция более 2,7 млн). При использовании как низких, так и

ОБЗОРЫ / REVIEWS

высоких доз напроксена риск ИМ не повышался (ОШ 0,97 и 1,05). Иные показатели были определены для диклофена-ка и ибuproфена. Так, если использование низких доз этих препаратов ассоциировалось с минимальным риском развития ИМ (ОШ 1,22 и 1,05), то применение высоких доз резко его увеличивало (ОШ 1,98 и 1,78 соответственно).

Таким образом, напроксен в низких дозах может с успехом применяться для кратковременного контроля скелетно-мышечной боли при РЗ. В настоящее время в России имеется новый препарат безрецептурного напроксена (Тералив 275®), который показан при различных клинических ситуациях (см. таблицу). Важно, что кратковременное

(до 5 дней в соответствии с инструкцией) применение Тералив 275® ассоциируется с очень низким риском лекарственных осложнений и не требует специального врачебного контроля, поэтому может осуществляться в рамках «ответственного самолечения» пациента. Конечно, при назначении препарата следует учитывать все факторы риска и противопоказания, отмеченные как в национальных рекомендациях по применению НПВП, так и в инструкции фирмы-производителя.

Таким образом, появление нового препарата существенно расширяет возможности лечения РЗ, особую ценность он представляет для амбулаторной практики.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Насонов ЕЛ, Яхно НН, Карапеев АЕ и др. Общие принципы лечения скелетно-мышечной боли: междисциплинарный консенсус. Научно-практическая ревматология. 2016;54(3):247-65.
[Nasonov EL, Yakhno NN, Karateev AE, et al. General principles for treating musculoskeletal pain: an interdisciplinary consensus. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2016;54(3):247-65. (In Russ.)].
2. Cao Y, Fan D, Yin Y. Pain Mechanism in Rheumatoid Arthritis: From Cytokines to Central Sensitization. *Mediators Inflamm*. 2020 Sep 12;2020:2076328. doi: 10.1155/2020/2076328. eCollection
3. Berenbaum F, Walker C. Osteoarthritis and inflammation: a serious disease with overlapping phenotypic patterns. *Postgrad Med*. 2020 May;132(4):377-84. doi: 10.1080/00325481.2020.1730669. Epub 2020 Feb 26.
4. Lampa J. Pain without inflammation in rheumatic diseases. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2019 Jun;33(3):101439. doi: 10.1016/j.beprh.2019.101439. Epub 2019 Sep 6.
5. Lwin MN, Serhal L, Holroyd C, Edwards CJ. Rheumatoid Arthritis: The Impact of Mental Health on Disease: A Narrative Review. *Rheumatol Ther*. 2020 Sep;7(3):457-71. doi: 10.1007/s40744-020-00217-4. Epub 2020 Jun 13.
6. Pincus T, Castrejon I, Yazici Y, et al. Osteoarthritis is as severe as rheumatoid arthritis: evidence over 40 years according to the same measure in each disease. *Clin Exp Rheumatol*. 2019 Sep-Oct;37 Suppl 120(5):7-17. Epub 2019 Oct 14.
7. Harth M, Nielson WR. Pain and affective distress in arthritis: relationship to immunity and inflammation. *Expert Rev Clin Immunol*. 2019 May;15(5):541-52. doi: 10.1080/1744666X.2019.1573675. Epub 2019 Feb 11.
8. Michaud K, Pope J, van de Laar M, et al. A Systematic Literature Review of Residual Symptoms and Unmet Need in Patients with Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2020 Jul 3. doi: 10.1002/acr.24369. Online ahead of print.
9. Vergne-Salle P, Pouplin S, Trouvin A, et al. The burden of pain in rheumatoid arthritis: Impact of disease activity and psychological factors. *Eur J Pain*. 2020 Aug 25. doi: 10.1002/ejp.1651. Online ahead of print.
10. Steffen A, Holstige J, Klimke K, et al. Patterns of the initiation of disease-modifying antirheumatic drugs in incident rheumatoid arthritis: a German perspective based on nationwide ambulatory drug prescription data. *Rheumatol Int*. 2018 Nov;38(11):2111-20. doi: 10.1007/s00296-018-4161-7. Epub 2018 Oct 10.
11. Charlesworth J, Fitzpatrick J, Perera NKP, Orchard J. Osteoarthritis – a systematic review of long-term safety implications for osteoarthritis of the knee. *BMC Musculoskelet Disord*. 2019 Apr 9;20(1):151. doi: 10.1186/s12891-019-2525-0.
12. Akazawa M, Mimura W, Togo K, et al. Patterns of drug treatment in patients with osteoarthritis and chronic low back pain in Japan: a retrospective database study. *J Pain Res*. 2019 May 21;12:1631-48. doi: 10.2147/JPR.S203553. eCollection 2019.
13. Zeng C, Zhang W, Doherty M, et al. Initial analgesic prescriptions for osteoarthritis in the United Kingdom, 2000-2016. *Rheumatology (Oxford)*. 2020 Jun 28;keaa244. doi: 10.1093/rheumatology/keaa244. Online ahead of print.
14. Rane MA, Gitin A, Fiedler B, et al. Risks of Cardiovascular Disease and Beyond in Prescription of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2020 Jan;25(1):3-6. doi: 10.1177/1074248419871902. Epub 2019 Aug 29.
15. Braun J, Baraliakos X, Westhoff T. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and cardiovascular risk – a matter of indication. *Semin Arthritis Rheum*. 2020 Apr;50(2):285-8. doi: 10.1016/j.semarthrit.2019.07.012.
16. Bjarnason I, Scarpignato C, Holmgren E, et al. Mechanisms of Damage to the Gastrointestinal Tract From Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs. *Gastroenterology*. 2018 Feb;154(3):500-14. doi: 10.1053/j.gastro.2017.10.049. Epub 2017 Dec 6.
17. Wongrakpanich S, Wongrakpanich A, Melhado K, Rangaswami J. A Comprehensive Review of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drug Use in The Elderly. *Aging Dis*. 2018 Feb 1;9(1):143-50. doi: 10.14336/AD.2017.0306. eCollection 2018 Feb.
18. Cooper C, Chapurlat R, Al-Daghri N, et al. Safety of Oral Non-Selective Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs in Osteoarthritis: What Does the Literature Say? *Drugs Aging*. 2019 Apr;36(Suppl 1):15-24. doi: 10.1007/s40266-019-00660-1.
19. Bally M, Beauchamp ME, Abrahamowicz M, et al. Risk of acute myocardial infarction with real-world NSAIDs depends on dose and timing of exposure. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2018 Jan;27(1):69-77. doi: 10.1002/pds.4358. Epub 2017 Nov 24.
20. Guillemin F, Ricatte C, Barcenilla-Wong A, et al. Developing a Preliminary Definition and Domains of Flare in Knee and Hip Osteoarthritis (OA): Consensus Building of the Flare-in-OA OMERACT Group. *J Rheumatol*. 2019 Sep;46(9):1188-191. doi: 10.3899/jrheum.181085. Epub 2019 May 15.
21. Parry E, Ogollah R, Peat G. 'Acute flare-ups' in patients with, or at high risk of, knee osteoarthritis: a daily diary study with case-crossover analysis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2019 Aug;27(8):1124-1128. doi: 10.1016/j.joca.2019.04.003. Epub 2019 Apr 14.
22. Thomas MJ, Yu D, Nicholls E, et al. Short-term recovery trajectories of acute flares in knee pain: a UK-Netherlands multi-centre prospective cohort analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2019 Oct 10;10:10.1002/acr.24088. doi: 10.1002/acr.24088.
23. Карапеев АЕ. Пациент с остеоартритом вне «поля зрения» врача: как контролировать боль в суставах в рамках концепции «ответственного самолечения»? Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2019;11(Прил. 2):52-61.
[Karateev AE. A patient with osteoarthritis out of a doctor's field of vision: how should joint pain be controlled within the concept of responsible self-treatment? *Neurologiya, neuropsikiatriya, psichosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2019;11(2S):52-61. (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2019-2S-52-61]
24. Noone J, Blanchette CM. The value of self-medication: summary of existing evidence. *J Med Econ*. 2018 Feb;21(2):201-11. doi: 10.1080/13696998.2017.1390473. Epub 2017 Nov 3.
25. Ferreira ML, Zhang Y, Metcalf B, et al. The influence of weather on the risk of pain

ОБЗОРЫ / REVIEWS

- exacerbation in patients with knee osteoarthritis – a case-crossover study. *Osteoarthritis Cartilage.* 2016 Dec;24(12):2042-47. doi: 10.1016/j.joca.2016.07.016. Epub 2016 Aug 1.
26. Peultier L, Lion A, Chary-Valckenae I, et al. Influence of meteorological elements on balance control and pain in patients with symptomatic knee osteoarthritis. *Int J Biometeorol.* 2017 May;61(5):903-10. doi: 10.1007/s00484-016-1269-x. Epub 2016 Nov 10.
27. Brutzkus JC, Shahrokh M, Varacallo M. Naproxen. 2020 May 24. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan-. PMID: 30247840
28. Angiolillo D, Weisman S. Clinical Pharmacology and Cardiovascular Safety of Naproxen. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2017 Apr; 17(2):97-107. doi: 10.1007/s40256-016-0200-5.
29. Bhala N, Emberson J, Merhi A, et al. Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials. Coxib and traditional NSAID Trialists' (CNT) Collaboration. *Lancet.* 2013 Aug 31;382(9894):769-79. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60900-9. Epub 2013 May 30.
30. Antman E, Bennett J, Daugherty A, et al. Use of Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs. An Update for Clinicians: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation.* 2007 Mar 27;115(12):1634-42. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.181424. Epub 2007 Feb 26.
31. Burmester G, Lanas A, Biasucci L, et al. The appropriate use of non-steroidal anti-inflammatory drugs in rheumatic disease: opinions of a multidisciplinary European expert panel. *Ann Rheum Dis.* 2011 May; 70(5):818-22. doi: 10.1136/ard.2010.128660. Epub 2010 Sep 10.
32. <https://www.nice.org.uk/advice/ktt13/resources/nonsteroidal-antiinflammatory-drugs-pdf-58757951055301>
33. Kapateev AE, Nasonov EL, Ivashkin VT 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 non-steroidal anti-inflammatory drugs. Clinical recommendations. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya.* 2018;56(1S):1-29. (In Russ.)].
34. Derry C, Derry S, Moore RA, McQuay HJ. Single dose oral naproxen and naproxen sodium for acute postoperative pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009 Jan 21; 2009(1):CD004234. doi: 10.1002/14651858.CD004234.pub3.
35. Smith SR, Deshpande BR, Collins JE, et al. Comparative pain reduction of oral non-steroidal anti-inflammatory drugs and opioids for knee osteoarthritis: systematic analytic review. *Osteoarthritis Cartilage.* 2016 Jun;24(6):962-72. doi: 10.1016/j.joca.2016.01.135. Epub 2016 Feb 1.
36. Williams H, Ward J, Egger M, et al. Comparison of naproxen and acetaminophen in a two-year study of treatment of osteoarthritis of the knee. *Arthritis Rheum.* 1993 Sep; 36(9):1196-206. doi: 10.1002/art.1780360904.
37. Temple AR, Benson GD, Zinsenhein JR, Schweine JE. Multicenter, randomized, double-blind, active-controlled, parallel-group trial of the long-term (6–12 months) safety of acetaminophen in adult patients with osteoarthritis. *Clin Ther.* 2006 Feb;28(2):222-35. doi: 10.1016/j.clinthera.2006.02.004.
38. Reginster J, Malmstrom K, Mehta A, et al. Evaluation of the efficacy and safety of etoricoxib compared with naproxen in two, 138-week randomised studies of patients with osteoarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2007 Jul;66(7):945-51. doi: 10.1136/ard.2006.059162. Epub 2006 Dec 1.
39. Fathi M, Zare MA, Bahmani HR, Zehtabchi S. Comparison of oral oxycodone and naproxen in soft tissue injury pain control: a double-blind randomized clinical trial.
- Am J Emerg Med.* 2015 Sep;33(9):1205-8. doi: 10.1016/j.ajem.2015.05.021. Epub 2015 May 29.
40. Plapler PG, Scheinberg MA, Ecclissato CC, et al. Double-blind, randomized, double-dummy clinical trial comparing the efficacy of ketorolac trometamol and naproxen for acute low back pain. *Drug Des Devel Ther.* 2016 Jun 17;10:1987-93. doi: 10.2147/DDDT.S97756. eCollection 2016.
41. Golden HE, Moskowitz RW, Minic M. Analgesic efficacy and safety of nonprescription doses of naproxen sodium compared with acetaminophen in the treatment of osteoarthritis of the knee. *Am J Ther.* 2004 Mar-Apr;11(2):85-94. doi: 10.1097/00045391-200403000-00002.
42. Schiff M, Minic M. Comparison of the analgesic efficacy and safety of nonprescription doses of naproxen sodium and Ibuprofen in the treatment of osteoarthritis of the knee. *J Rheumatol.* 2004 Jul;31(7):1373-83.
43. Lila AM, Parfenov VA, Cattray E, Paredes-Diaz A. Pharmacokinetic linearity of naproxen and efficacy of naproxen sodium at various doses. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2020 Jun; 58(6):316-31. doi: 10.5414/CP203696.
44. Cooper S, Desjardins P, Brain P, et al. Longer analgesic effect with naproxen sodium than ibuprofen in post-surgical dental pain: a randomized, double-blind, placebo-controlled, single-dose trial. *Curr Med Res Opin.* 2019 Dec;35(12):2149-58. doi: 10.1080/03007995.2019.1655257. Epub 2019 Aug 27.
45. Bansal V, Dex T, Proskin H, Garreffa S. A look at the safety profile of over-the-counter naproxen sodium: a meta-analysis. *J Clin Pharmacol.* 2001 Feb;41(2):127-38. doi: 10.1177/00912700122009935.
46. McGettigan P, Henry D. Cardiovascular risk with nonsteroidal anti-inflammatory drugs: systematic review of population-based controlled observational studies. *PLoS Med.* 2011 Sep;8(9):e1001098. doi: 10.1371/journal.pmed.1001098. Epub 2011 Sep 27.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

14.09.2020/29.10.2020/3.11.2020

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья спонсируется компанией «Байер». Спонсор участвовал в разработке проекта исследования и поддержке исследовательской программы, а также принятия 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.

Филатова Е.С. <https://orcid.org/0000-0002-2475-8620>
Каратеев А.Е. <https://orcid.org/0000-0002-1391-0711>

Клиническое значение и перспективы применения инъекционных форм биополимерного микрогетерогенного коллагенсодержащего гидрогеля в терапии остеоартрита

Дыдыкина И.С.¹, Арутюнова Е.В.², Коваленко П.С.¹, Зоткин Е.Г.¹

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

²ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», Москва

¹Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; ²Россия, 119991, Москва, Ленинские горы, 1

В статье представлена современная дефиниция остеоартрита (OA), отражающая его патогенетические и клинические характеристики, и основные принципы выбора лечения при OA. Описано воздействие глюкозамина и хондроитина на ведущие патогенетические механизмы OA. Отмечено, что одним из перспективных направлений терапии OA является внутрисуставное введение гидрогелевых форм биополимерных материалов, обеспечивающих не только противовоспалительный, но и регенеративный эффект, экспериментально подтвержденный при их введении в сухожильные влагалища.

Приведены данные об эффективности и безопасности отечественного препарата Сфера[®]ГЕЛЬ – биополимерного микрогетерогенного коллагенсодержащего гидрогеля, который относится к классу многокомпонентных биополимерных миметиков внеклеточного матрикса. Он состоит из помещенных в гелевую основу микрочастиц «сшитого» коллагена, полученного из тканей сельскохозяйственных животных. Гель – не только структурная база для микрочастиц коллагена, он обладает также собственным терапевтическим потенциалом, поскольку по составу идентичен природному внеклеточному матриксу. Препарата содержит коллаген, биологически активные компоненты внеклеточного матрикса – протеогликаны, гликопротеины, уроновые кислоты, факторы роста, моносахариды, хондроитина сульфат. В настоящее время симптоматические препараты замедленного действия, в число которых входит Сфера[®]ГЕЛЬ, рекомендуется назначать при лечении OA. Применение Сфера[®]геля способствует увеличению подвижности суставов и уменьшению боли, что позволяет ограничить использование нестероидных противовоспалительных препаратов, вызывающих неблагоприятные реакции, особенно при наличии коморбидных заболеваний.

Ключевые слова: болезни костно-мышечной системы; остеоартрит коленных суставов; инъекционные формы для терапии остеоартрита; биополимерные гетерогенные гидрогели для лечения остеоартрита; Сфера[®]ГЕЛЬ.

Контакты: Ирина Степановна Дыдыкина; *dydykina_is@mail.ru*

Для ссылки: Дыдыкина ИС, Арутюнова ЕВ, Коваленко ПС, Зоткин ЕГ. Клиническое значение и перспективы применения инъекционных форм биополимерного микрогетерогенного коллагенсодержащего гидрогеля в терапии остеоартрита. Современная ревматология. 2020;16(4):132–137. DOI: 10.14412/1996-7012-2020-4-132-137

The clinical significance of and prospects for the use of biopolymer-based microheterogeneous collagen-containing injectable hydrogel in the therapy of osteoarthritis

Dydykina I.S.¹, Arutyunova E.V.², Kovalenko P.S.¹, Zotkin E.G.¹

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow; ²M.V. Lomonosov Moscow State University, Moscow
134A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia; ²1, Leninskie Gory, Moscow 119991, Russia

The paper gives the current definition of osteoarthritis (OA), which reflects the pathogenetic and clinical characteristics of this disease, as well as general principles for choosing an OA treatment. It describes the effect of glucosamine and chondroitin on the key pathogenetic mechanisms of OA. It is noted that one of the promising areas of therapy for OA is the intra-articular administration of biopolymer-based hydrogels that provide not only an anti-inflammatory, but also regenerative effect that has been experimentally confirmed during their injection into the tendon sheaths.

There are data on the efficacy and safety of the Russian drug Sphero[®]gel, a biopolymer-based microheterogeneous collagen-containing hydrogel that belongs to a class of multicomponent biopolymer-based extracellular matrix mimetics. It consists of the cross-linked farm animal tissue-derived collagen microparticles placed in the gel base. The gel is not only a structural base for collagen microparticles; it also has its own therapeutic potential, since it is structurally similar to the natural extracellular matrix. The drug contains collagen, biologically active components of the extracellular matrix, such as proteoglycans, glycoproteins, uronic acids, growth factors, monosaccharides, and chondroitin sulfate. Extended-release symptomatic agents, Sphero[®]gel among them, are currently recommended for the treatment of OA. Application of Sphero[®]gel contributes to increased joint mobility and reduced pain, which allows the limited use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs that cause adverse reactions, especially in the presence of comorbid diseases.

Keywords: musculoskeletal system diseases; knee osteoarthritis; injectable formulations for osteoarthritis treatment; biopolymer-based heterogeneous hydrogels for osteoarthritis treatment; Sphero[®]gel.

Contact: Irina Stepanovna Dydykina; dydykina_is@mail.ru

For reference: Dydykina IS, Arutyunova EV, Kovalenko PS, Zotkin EG. The clinical significance of and prospects for the use of biopolymer-based microheterogeneous collagen-containing injectable hydrogel in the therapy of osteoarthritis. Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal. 2020;16(4):132–137. DOI: 10.14412/1996-7012-2020-4-132-137

Возникновение и прогрессирование ревматических заболеваний связано с патологией иммунной системы, воспалением, инфекцией. При этом основными клиническими симптомами являются боль, прогрессирующее нарушение функции суставов, мышц, костей и внутренних органов, которые приводят к инвалидности, ухудшению качества и уменьшению продолжительности жизни.

Остеоартрит (OA) – самая частая форма поражения суставов. По данным эпидемиологических исследований, OA коленных и/или тазобедренных суставов страдает 13% населения России старше 18 лет [1]. В США OA встречается у 2% населения моложе 45 лет, у 30% в возрасте 45–64 лет и у 63–85% старше 65 лет [2]. С 2000 по 2010 г. в Российской Федерации число больных OA увеличилось в 2,5 раза [3]. В 2016 г. общая заболеваемость OA в России составляла 4 285 464, или 3646,3 случая на 100 тыс. взрослого населения, а первичная заболеваемость – 683,4 случая на 100 тыс. взрослого населения [4]. Однако, по мнению большинства специалистов, эти показатели не отражают истинную распространенность OA в нашей стране.

Благодаря научным достижениям в области иммунологии, биохимии, генетики и молекулярной биологии, а также практическому опыту были раскрыты и описаны основные патогенетические механизмы OA, изучен вклад различных цитокинов в его развитие. В связи с этим несколько лет назад было предложено новое определение OA, которое объясняет, почему в патологический процесс вовлекаются все структуры, образующие сустав (хрящ, субхондральная кость, синовиальная оболочка, связки, капсула, мышцы). Согласно этому определению, OA – заболевание суставов, в основе которого лежат клеточный стресс и деградация экстрацеллюлярного матрикса, инициирующие микро- и макроповреждения, активацию неадекватного восстановительного ответа, запускающие провоспалительные пути врожденного иммунитета. Болезнь начинается как молекулярное расстройство (нарушение метаболизма тканей сустава) с последующими анатомическими и/или физиологическими расстройствами (характеризуется деградацией хряща, нарушением ремоделирования кости, формированием остеофитов, воспалением и ухудшением функции сустава) [5].

Воспаление при OA может протекать субклинически, распространяться на сухожилия и связки, вызывать стойкое напряжение мышц, нарушение биомеханики, недостаточность антиоцицептивных механизмов и сопровождаться признаками периферической и центральной сенситизации [6]. Характерной жалобой пациентов с OA является боль – острая или хроническая, преимущественно механическая, и в подавляющем большинстве случаев ноцицептивная, разной степени интенсивности и локализации. Прогнозируют увеличение числа больных OA, а значит, и рост затрат на здравоохранение и социальные институты, поэтому поиск адекватных и эффективных средств лечения OA является актуальной задачей.

Выбор лечения OA предполагает анализ факторов риска, возраста пациента на момент возникновения болезни или назначения лечения, спектра коморбидных состояний, локализации и степени выраженности изменений в суставе (суставах), доказательной базы эффективности и безопасности препаратов, которые планируется использовать и др. Лечение должно быть направлено прежде всего на уменьшение боли и улучшение функционального состояния пациента.

В 2014 г. Европейское общество по клиническим и экономическим аспектам остеопороза и остеоартрита (European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis, ESCEO) впервые предложило единый пошаговый алгоритм лечения OA, который успешно внедрен во многих странах мира, в том числе в России [7, 8]. Алгоритм ESCEO позволяет обновлять и адаптировать руководящие принципы лечения (при тщательном анализе доказательств); определять приоритетность мероприятий в зависимости от клинических проявлений заболевания и эффективности терапии, наличия коморбидности. Эти рекомендации стали первым опытом создания подробного алгоритма, с помощью которого врачи разных специальностей могут ориентироваться в многочисленных методах фармакологического и нефармакологического лечения OA и выбирать адекватную терапию на разных стадиях заболевания. В 2019 г. алгоритм ESCEO был переработан в связи с появлением новых данных, в частности о том, что парацетамол не является «анальгетиком выбора», поскольку обеспечивает минимальные, вероятно, клинически незначимые преимущества у пациентов с OA тазобедренного или коленного суставов [9, 10].

В последние годы арсенал лекарственных средств для терапии OA существенно пополнился. Широкое распространение получили симптоматические лекарственные средства замедленного действия (symptomatic slow acting drugs for osteoarthritis, SYSADOA), в первую очередь глюкозамин и хондроитина сульфат (ХС). Известно, что эти препараты обладают противовоспалительной и анальгетической активностью. Установлено, что ХС стимулирует синтез протеогликанов и гиалуроновой кислоты, ингибитирует катаболическую активность хондроцитов, синтез протеолитических ферментов и оксида азота, уменьшает атерогенез при ожирении. В суставном хряще высокое содержание ХС играет важную роль в создании высокого осмотического потенциала, обеспечивающего плотность и упругость хрящевого матрикса. Появились убедительные доказательства того, что препараты ХС способны предотвращать (уменьшать) неоантогенез в хрящевой и синовиальной ткани, а при длительном лечении уменьшать резорбцию субхондральной кости, предупреждать эрозирование суставных поверхностей суставов кистей и замедлять сужение суставной щели коленных суставов у больных OA [11–15].

Экзогенный глюкозамин при OA оказывает непосредственное фармакологическое действие на хрящевую ткань

и хондроциты [16–18]: влияет на экспрессию генов хрящевой ткани; обладает антикатаболической активностью [19]; уменьшает продукцию простагландина E_2 (ПГЕ $_2$) и препятствует активации сигнального пути ядерного фактора кВ (NF-кВ), таким образом ингибируя внутриклеточный каскад сигнальных цитокинов в хондроцитах и синовиальных клетках, что подтверждено в опытах *in vitro* [18, 20–22]. Глюкозамин сдерживает реализацию провоспалительных и дегенеративных эффектов интерлейкина (ИЛ) 1 β , который продуцируется в больших количествах в суставах при ОА [18] и является не только мощным провоспалительным цитокином, но и триггером экспрессии факторов воспаления, таких как циклооксигеназа 2 (ЦОГ2), индуцируемая синтаза оксида азота (iNOS), ИЛ6 и фактор некроза опухолей α (ФНО α). Глюкозамин снижает экспрессию генов ЦОГ2, iNOS и микросомальной ПГЕ-синтазы 1, синтез ПГЕ $_2$ после стимуляции ИЛ1 β , способен контролировать каскад, запускаемый при воспалении [22]. Установлено, что длительное введение глюкозамина внутрь уменьшает разрушение хряща и снижает экспрессию мРНК матриксной металлопротеиназы (ММР) 3 в моделях *in vitro* [23]. Эти эффекты продемонстрированы *in vitro* для большинства солей глюкозамина и продуктов на их основе. Назначение глюкозамина сульфата и ХС играет центральную роль в алгоритме лечения ОА ESCEO. В клинических исследованиях убедительно доказано, что SYSADOA обладают симптом-модифицирующим, структурно-модифицирующим, болезнь-модифицирующим эффектами и высоким уровнем безопасности. Они включены в национальные, в том числе в российские, а также в международные клинические рекомендации по лечению ОА. Однако в опубликованных в феврале 2020 г. рекомендациях Американской коллегии ревматологов (American College of Rheumatology, ACR) по ведению больных ОА суставов рук, коленных и тазобедренных суставов использование глюкозамина не показано, а ХС условно рекомендован только при ОА суставов кистей [24].

Поиск новых средств и способов лечения ОА продолжается. Так, внедрены в практику препараты (биологические активные добавки) на основе неденатурированного коллагена II типа [25]. Все большее распространение получают лекарственные средства, прежде всего гиалуронаты, предназначенные для внутрисуставного (в/с) введения, что обеспечивает новые точки приложения их эффекта. В нашей стране широко используется препарат Алфлутоп, доказавший свою эффективность и разработанный в том числе для в/с введения. Получили распространение не только препараты гиалуроновой кислоты, являющиеся одновременно протезом синовиальной жидкости и противовоспалительным биологическим агентом. Большой интерес вызывает возможность применения мезенхимальных стволовых клеток, аутологичной кондиционированной сыворотки и плазмы, обогащенной тромбоцитами (PRP, platelet-rich plasma), рассматриваемых в качестве источников факторов роста и противовоспалительных цитокинов [26]. Однако, несмотря на обнадеживающие результаты исследований этих методик, их окончательная эффективность и безопасность нуждаются в дальнейшем подтверждении. Например, в руководствах ACR и Международного общества по изучению остеоартрита (Osteoarthritis Research Society International, OARSI) не рекомендуется ис-

пользовать для лечения ОА PRP и мезенхимальные стволовые клетки, поскольку они недостаточно изучены [24, 27].

Перспективным направлением является применение для терапии ОА биологических препаратов для в/с введения. К ним относится отечественный препарат *Сфера[®]ГЕЛЬ*¹ – биополимерный микрогетерогенный коллаген-содержащий гидрогель, который принадлежит к классу многокомпонентных биополимерных миметиков внеклеточного матрикса [28]. Он состоит из помещенных в гелевую основу микрочастиц «сшитого» коллагена, полученного из тканей сельскохозяйственных животных. Гель выполняет не только опорную функцию, являясь структурной базой для микрочастиц коллагена, но и обладает собственным терапевтическим потенциалом, поскольку по составу идентичен природному внеклеточному матриксу. Помимо коллагена, препарат содержит разнообразные биологически активные компоненты внеклеточного матрикса, такие как протеогликаны, гликопротеины, уроновые кислоты, факторы роста, моносахариды, ХС [29]. *Сфера[®]ГЕЛЬ* представляет собой вязкоупругое зернистое желеобразное вещество, находящееся в шприце, и предназначен как для внутрисуставного, так и для периартикулярного введения.

В отличие от большинства традиционно используемых в терапии ОА препаратов, *Сфера[®]ГЕЛЬ* оказывает полимодальное действие. С одной стороны, он выступает в роли протеза синовиальной жидкости, обеспечивая «хондропротективный» эффект [30], что концептуально объединяет его с препаратами гиалуроновой кислоты. С другой стороны, коллаген в составе препарата образует водородные связи с гиалуронатом и жидкокристаллическими соединениями синовиальной жидкости, тем самым пролонгируя и потенцируя действие других лекарственных средств [31].

Особый интерес представляют биологические свойства препарата. В экспериментах на крысинах сухожилиях, подвергнутых тенотомии, было показано, что применение *Сфера[®]ГЕЛЯ* способствовало васкуляризации тканей в области дефекта и восстановлению сухожилия без образования грубой волокнистой ткани (рубца) и его спаек с кожей в области дефекта [32]. Также было установлено, что в присутствии этого препарата наблюдается синтез компонентов внеклеточного матрикса – коллагена II типа и гликозаминогликанов [33].

Молекулярный механизм этих эффектов неизвестен, однако на основании данных зарубежных исследований препаратов полимеризованного коллагена можно предположить, что их введение подавляет миграцию провоспалительных клеток периферической крови в очаг воспаления в суставе, снижает выработку ИЛ1 β и ФНО α и увеличивает синтез олигомерного матриксного белка хряща (COMP) и пролиферативного белка Ki-67 [34]. Уменьшение воспаления и стимуляция регенерации под влиянием *Сфера[®]ГЕЛЬ* сопровождаются положительной клинической динамикой. Однако этот эффект был продемонстрирован для препаратов полимеризованного коллагена, растворенного в поливинилпирролидоне. Работы, посвященные коллагену в гидрогеле, аналогичном внеклеточному матриксу (т. е. полным аналогам *Сфера[®]ГЕЛЯ*), на данный момент отсутствуют как в российской, так и в зарубежной литературе.

Тем не менее имеющиеся клинические исследования свидетельствуют о том, что *Сфера[®]ГЕЛЬ* действительно обладает противовоспалительным и анальгетическим эффек-

¹АО «БИОМИР сервис».

ОБЗОРЫ / REVIEWS

том, способствует улучшению функции суставов. Показана его высокая эффективность в двух двойных рандомизированных плацебо-контролируемый исследованиях. В первое было включено 30 пациентов с первичным гонартрозом II–III стадии по Kellgren–Lawrence, половина из которых получила 3 в/с инъекции *Сфера®ГЕЛЯ* с интервалом в 7–10 дней (основная группа), а другая половина – физиологический раствор в/с по той же схеме (контрольная группа). Через 11 нед терапии в основной группе наблюдалось достоверное снижение индекса WOMAC в среднем с 873 до 496 мм ($p<0,05$). В контрольной группе динамика этого показателя была незначительной, он уменьшился с 810 до 796 мм ($p=0,17$). В группе *Сфера®ГЕЛЯ* отмечалось значимое уменьшение боли по визуальной аналоговой шкале в среднем с 45,1 до 27,3 мм ($p<0,05$), в то время как в контрольной группе ее интенсивность существенно не менялась и составляла соответственно 46,2 и 44,9 мм ($p=0,08$) [35].

Другое исследование было посвящено сравнению эффективности применения *Сфера®ГЕЛЯ* в виде монотерапии и в комбинации с гиалуроновой кислотой. В исследование было включено 39 больных гонартрозом II–III стадии по Kellgren–Lawrence, которые были разделены на четыре группы: в 1-й (контрольной) группе назначали только нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП); во 2-й – НПВП и инъекции *Сфера®ГЕЛЯ* (однократно вводили вариант LIGTH и дважды – MEDIUM с интервалом в 10 сут); в 3-й – НПВП и инъекции гиалуроната натрия 1,6% (трижды с интервалом в 7 дней); в 4-й – НВПВ и инъекции *Сфера®ГЕЛЯ* и гиалуроната натрия 1,6% (трижды, комбинация гиалуроната натрия и *Сфера®ГЕЛЯ* варианта MEDIUM с интервалом в 10 сут). Начиная с 3-го месяца после начала исследования, эффект терапии, который оценивали по индексу Лекена, оставался наиболее благоприятным в 4-й группе. Через 12 мес в 4-й группе индекс Лекена уменьшился на 7 баллов по сравнению с исходным значением, в 1-й и 3-й группах – на 5 баллов, во 2-й группе – на 4 балла. Примечательно, что максимальный эффект совместного применения *Сфера®ГЕЛЯ* и гиалуроната был достигнут через 6 мес после лечения, когда индекс Лекена уменьшился на 8 баллов по сравнению с исходным [36].

В других исследованиях при использовании *Сфера®ГЕЛЯ* также наблюдалось уменьшение боли, увеличение подвижности в пораженном суставе [37, 38]. У пациентов с гонартрозом после применения этого препарата отмечалось уменьшение окружности коленного сустава [30].

Описано использование препарата off-label в клинически сложных ситуациях. Так, было проведено эффективное лечение пациента с ОА тазобедренного сустава, осложненным асептическим некрозом головки бедренной кости с формированием секвестра. Были выполнены 3 в/с инъек-

ции *Сфера®ГЕЛЯ*: LIGHT – 2 мл, MEDIUM – 2 мл и LONG – 2 мл, интервал между инъекциями – 2–3 нед. Через 50 дней после последнего введения пациенты получили 2 инъекции препарата гиалуроновой кислоты (Хаймовис 3 мл) с интервалом в 7 дней. На момент контрольного визита (85-й день после начала лечения) при магнитно-резонансной томографии тазобедренного сустава определялись уменьшение объема секвестра, внутрикостного и периартикулярного отека, структурирование костной ткани головки бедра. Через 102 дня после начала лечения наблюдалось значительное увеличение объема движений в тазобедренном суставе, уменьшение боли, исчезновение хромоты [39].

В недавно опубликованном исследовании, в котором участвовали 64 пациента с ОА коленного сустава I–II стадии по Kellgren–Lawrence, сравнивали результаты в/с введения *Сфера®ГЕЛЯ* и внутримышечного введения ХС. Основная группа ($n=31$) получала инъекции *Сфера®ГЕЛЯ* 2 мл, группа сравнения ($n=33$) – ХС 3 инъекции по 1 мл (100 мг) через день, затем по 2 мл (200 мг) в течение 2 нед. Согласно представленным данным, через 3 мес счет KSS (Knee Society Score) увеличился примерно на 33% по сравнению с исходным в основной группе и примерно на 25% в группе сравнения, а угол сгибания – соответственно на 27 и 22% [30].

Максимальный срок наблюдения пациентов в большинстве цитируемых публикаций составлял 3 мес. Исключением являлось исследование комбинированного применения *Сфера®ГЕЛЯ* и гиалуроновой кислоты. В этой работе оценку проводили спустя 12 мес после начала терапии, в течение всего периода наблюдения препарат характеризовался стабильной эффективностью [36]. Все исследователи отмечали его безопасность и отсутствие неблагоприятных реакций. Однако у 2 из 39 пациентов после инъекции *Сфера®ГЕЛЯ* развился реактивный синовит, купировавшийся через 4 сут на фоне иммобилизации и приема НПВП [36].

Известно, что длительность эффекта препарата определяется размером микрочастиц коллагена и, следовательно, сроком его резорбции. *Сфера®ГЕЛЬ* имеет три формы: LIGHT – с наименьшим размером микрочастиц и сроком резорбции до 2 мес, ее клинический эффект сохраняется 2–3 мес; MEDIUM – со средним размером частиц и продолжительностью эффекта 4–12 мес; LONG – с действием от 1 года до 1,5 лет.

Таким образом, отечественный препарат *Сфера®ГЕЛЬ* – биополимерный микрогетерогенный коллагенсодержащий гидрогель – является эффективным и безопасным средством терапии ОА. Его применение способствует увеличению подвижности суставов и уменьшению боли, что позволяет ограничить использование НПВП, вызывающих неблагоприятные реакции, особенно при наличии коморбидных заболеваний.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Галушки ЕА, Большая ТВ, Виноградова ИБ и др. Структура ревматических заболеваний среди взрослого населения России по данным эпидемиологического исследования (предварительные результаты). Научно-практическая ревматология. 2009;47(1):11–7.
- [Galushko EA, Bol'shakova TV, Vinogradova IB, et al. Structure of rheumatic diseases among adult population of Russia according to data of an epidemiological study (preliminary results). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2009;47(1):11–7. (In Russ.)].
2. Guccione AA, Felson DT, Anderson JJ, et al. The effects of specific medical conditions on the functional limitations of elders in the Framingham Study. *Am J Public Health*. 1994 Mar;84(3):351–8. doi: 10.2105/ajph.84.3.351.
3. Балабанова РМ, Эрдес ШФ. Динамика распространенности ревматических заболеваний, входящих в XIII класс МКБ-10,

ОБЗОРЫ / REVIEWS

- в популяции взрослого населения Российской Федерации за 2000-2010 гг. Научно-практическая ревматология. 2012; 50(3):10-2.
- [Balabanova RM, Erdes ShF. Trends in the prevalence of rheumatic diseases in ICD-10 in the adult population of the Russian Federation over 2000-2010. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2012;50(3): 10-2. (In Russ.)].
4. Балабанова РМ, Дубинина ТВ, Демина АБ, Кричевская ОА. Заболеваемость болезнями костно-мышечной системы в Российской Федерации в 2015-2016 гг. Научно-практическая ревматология. 2018; 56(1):15-21.
- [Balabanova RM, Dubinina TV, Demina AB, Krichevskaya OA. Incidence of diseases of the musculoskeletal system in the Russian Federation in 2015-2016. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2018;56(1):15-21. (In Russ.)].
5. Standardization of Osteoarthritis Definitions, Osteoarthritis Research Society International. <https://www.oarsi.org/research/standardizationosteoathritis-definitions>.
6. Яхно НН, Кукушкин МЛ, редакторы. Боль (практическое руководство для врачей). Москва: Издательство РАМН; 2012. 512 с.
- [Yakhno NN, Kukushkin ML, editors. *Bol' (prakticheskoe rukovodstvo dlya vrachei)* [Pain (a practical guide for doctors)]. Moscow: Izdatel'stvo RAMN; 2012. 512 p.].
7. Bruyere O, Cooper C, Pelletier J, et al. An algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis in Europe and internationally: A report from a task force of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO). *Semin Arthritis Rheum.* 2014 Dec;44(3):253-63. doi: 10.1016/j.semarthrit.2014.05.014. Epub 2014 May 14.
8. Денисов ЛН, Цветкова ЕС, Голубев ГШ и др. Алгоритм лечения остеоартрита коленного сустава европейского общества по клиническим и экономическим аспектам остеопороза и остеоартрита (ESCEO). Применим в Российской клинической практике: совместное заключение ведущих российских специалистов и экспертов (ESCEO) по остеоартриту. Научно-практическая ревматология. 2016; 54(6):641-53.
- [Denisov LN, Tsvetkova ES, Golubev GSh, et al. Algorithm for the treatment of knee osteoarthritis of the European society for clinical and economic aspects of osteoporosis and osteoarthritis (ESCEO). Applicable in Russian clinical practice: joint conclusion of leading Russian specialists and experts (ESCEO) on osteoarthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2016;54(6):641-53. (In Russ.)].
9. Bruyere O, Honvo G, Veronese N, et al. An updated algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO). *Semin Arthritis Rheum.* 2019 Dec; 49(3):337-50. doi:10.1016/j.semarthrit.2019.04.008. Epub 2019 Apr 30.
10. Leopoldino AO, Machado GC, Ferreira PH, et al. Paracetamol versus placebo for knee and hip osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019 Feb 25;2(2):CD013273. doi: 10.1002/14651858.CD013273.
11. Engles CD, Hauser PJ, Abdullah SN, et al. Intravesical chondroitin sulfate inhibits recruitment of inflammatory cells in an acute acid damage «leaky bladder» model of cystitis. *Urology.* 2012 Feb;79(2):483.e13-7. doi: 10.1016/j.urology.2011.10.010. Epub 2011 Dec 2.
12. Hardingham TE. Chondroitin sulfate and joint disease. *Osteoarthritis Cartilage.* 1998 May;6 Suppl A:3-5. doi: 10.1016/s1063-4584(98)80004-6.
13. Tat SK, Pelletier JP, Verges J, et al. Chondroitin and glucosamine sulfate in combination decrease the pro-resorptive properties of human osteoarthritis subchondral bone osteoblasts: a basic science study. *Arthritis Res Ther.* 2007;9(6):R117. doi: 10.1186/ar2325.
14. Алексеева ЛИ. Фармакотерапия остеоартроза: роль и место хондроитин сульфата. Трудный пациент. 2007;(5):43-7.
- [Alekseeva LI. Pharmacotherapy of osteoarthritis: the role and place of chondroitin sulfate. *Trudnyi patient.* 2007;(5): 43-7. (In Russ.)].
15. Largo R, Sanches-Pernaute O, Moreno-Rubio J, et al. Chondroitin sulfate prevents synovial inflammation in an experimental model of chronic arthritis, which might be mediated by the inhibition of the NF- κ B dependent pathway. *Osteoarthritis Cartilage.* 2008;16(suppl 4):28-9. doi: 10.1016/S1063-4584(08)60081-3
16. Hamerman D. The biology of osteoarthritis. *N Engl J Med.* 1989 May 18;320(20): 1322-30. doi: 10.1056/NEJM198905183202006.
17. Rovati LC, Girolami F, Persiani S. Crystalline glucosamine sulfate in the management of knee osteoarthritis: efficacy, safety, and pharmacokinetic properties. *Ther Adv Musculoskeletal Dis.* 2012 Jun;4(3):167-80. doi: 10.1177/1759720X12437753.
18. Kucharz EJ, Kovalenko V, Szanto S, et al. A review of glucosamine for knee osteoarthritis: why patented crystalline glucosamine sulfate should be differentiated from other glucosamines to maximize clinical outcomes. *Curr Med Res Opin.* 2016 Jun;32(6):997-1004. doi: 10.1185/03007995.2016.1154521. Epub 2016 Feb 26.
19. Reginster JY, Neuprez A, Lecart MP, et al. Role of glucosamine in the treatment for osteoarthritis. *Rheumatol Int.* 2012 Oct; 32(10):2959-67. doi: 10.1007/s00296-012-2416-2. Epub 2012 Mar 30.
20. Largo R, Alvarez-Soria MA, DTez-Ortego I, et al. Glucosamine inhibits IL-1 β -induced NF κ B activation in human osteoarthritic chondrocytes. *Osteoarthritis Cartilage.* 2003 Apr;11(4):290-8. doi: 10.1016/s1063-4584(03)00028-1.
21. Gouze JN, Bianchi A, BOcwe P, et al. Glucosamine modulates IL-1-induced activation of rat chondrocytes at a receptor level, and by inhibiting the NF- κ B pathway. *FEBS Lett.* 2002 Jan 16;510(3):166-70. doi: 10.1016/s0014-5793(01)03255-0.
22. Chan PS, Caron JP, Rosa GJ, Orth MW. Glucosamine and chondroitin sulfate regulate gene expression and synthesis of nitric oxide and prostaglandin E(2) in articular cartilage explants. *Osteoarthritis Cartilage.* 2005 May; 13(5):387-94. doi: 10.1016/j.joca.2005.01.003.
23. Taniguchi S, Ryu J, Seki M, et al. Long-term oral administration of glucosamine or chondroitin sulfate reduces destruction of cartilage and up-regulation of MMP-3 mRNA in a model of spontaneous osteoarthritis in Hartley guinea pigs. *J Orthop Res.* 2012 May;30(5):673-8. doi: 10.1002/jor.22003. Epub 2011 Nov 4.
24. 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.
25. Дыдыкина ИС, Нурбаева КС, Коваленко ПС, Зоткин ЕГ. Болезни Костно-мышечной системы: обоснование возможностей включения в комплексную терапию остеоартрита коленных суставов не денатурированного коллагена II типа. Терапия. 2019;(6):190-7.
- [Dydykina IS, Nurbaeva KS, Kovalenko PS, Zotkin EG. Diseases of musculoskeletal system: a rationale for possibility of inclusion of undenatured type II collagen into complex therapy of knee osteoarthritis. *Terapiya.* 2019; (6):190-7. (In Russ.)].
26. Wehling P, Evans C, Wehling J, Maixner W. Effectiveness of intra-articular therapies in osteoarthritis: a literature review. *Ther Adv Musculoskeletal Dis.* 2017 Aug;9(8):183-96. doi: 10.1177/1759720X17712695. Epub 2017 Jun 20.
27. Bannuru RR, Osani MC, Vaysbrot EE, et al. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee, hip, and polyarticular osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage.* 2019 Nov;27(11):1578-89. doi: 10.1016/j.joca.2019.06.011. Epub 2019 Jul 3.
28. Севастьянов ВИ. Технологии тканевой инженерии и регенеративной медицины. Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2014;16(3):93-108.
- [Sevast'yanov VI. Technologies of tissue engineering and regenerative medicine. *Vestnik transplantologii i iskusstvennykh organov.* 2014;16(3):93-108. (In Russ.)].
29. Никитин АА, Тарасов ИВ, Перова НВ и др. Современные методы малоинвазивного лечения артроза височно-нижнечелюстного сустава. Вестник современной клинической медицины. 2016;9(4):89-96. [Nikitin AA, Tarasov IV, Perova NV, et al.

ОБЗОРЫ / REVIEWS

Modern methods of minimally invasive treatment of arthrosis of the temporomandibular joint. *Vestnik sovremennoi klinicheskoi meditsiny*. 2016;9(4):89-96. (In Russ.).

30. Минасов БШ, Гиноян АО, Саубанов РА и др. Эффективность структурно-модифицирующей терапии у пациентов с остеоартритом коленного сустава в подостром периоде. *Opinion Leader*. 2019;(29):43-8. [Minasov BSh, Ginoyan AO, Saubanov RA, et al. Efficacy of structure-modifying therapy in patients with osteoarthritis of knee-joint in a subacute period. *Opinion Leader*. 2019;(29):43-8. (In Russ.)].

31. Севастьянов ВИ, Перова НВ, Сайковский РС, Соловьева ИВ. Применение инъекционных форм биополимерных гетерогенных гидрогелей при дегенеративно-дистрофических поражениях суставов: практическое пособие для врачей. Москва: Триада; 2012.

[Sevast'yanov VI, Perova NV, Saikovskii RS, Solov'eva IV. *Primenenie v ektsionnykh form biopolimernykh geterogenykh gidrogelei pri degenerativno-distroficheskikh porazheniyakh sostavov: prakticheskoe posobie dlya vrachei* [Application of injectable forms of biopolymer heterogenic hydrogels in degenerative-dystrophic damage of joints: practical guide for doctors]. Moscow: Triada; 2012].

32. Соловьева ИВ, Перова НВ, Севастьянов ВИ. Возможности применения биополимерного микрогетерогенного коллагенсодержащего геля при травмах и заболеваниях опорно-двигательного аппарата.

Современная медицина. 2016;(2):66-69. [Solov'eva IV, Perova NV, Sevast'yanov VI. Applications of biopolymer microheterogeneous collagen contained gel in injuries and diseases of the musculoskeletal system. *Sovremennaya meditsina*. 2016;(2):66-9. (In Russ.)].

33. Сургученко ВА, Пономарева АС, Кирсанова ЛА и др. Формирование тканеинженерной конструкции хрящевой ткани в условиях *in vitro*. Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2013; 15(3):66-72.

[Surguchenko VA, Ponomareva AS, Kirsanova LA, et al. Formation of tissue-engineered construct of cartilage in vitro. *Vestnik transplantologii i iskusstvennykh organov*. 2013; 15(3):66-72. (In Russ.)].

34. Furuzawa-Carballeda J, Munoz-Chable OA, Barrios-Payan J, Hernandez-Pando R. Effect of polymerized-type I collagen in knee osteoarthritis. I. In vitro study. *Eur J Clin Invest*. 2009 Jul;39(7):591-7. doi: 10.1111/j.1365-2362.2009.02154.x.

35. Сайковский РС, Савенкова НА, Аверьянов АВ, Лисица АВ. Эффективность применения препарата Сферогель для лечения гонартроза. Клиническая практика. 2013;(3):4-10.

[Saikovskii RS, Savenkova NA, Aver'yanov AV, Lisitsa AV. The effectiveness of Spherogel in the treatment of knee osteoarthritis. *Klinicheskaya praktika*. 2013;(3):4-10. (In Russ.)].

36. Соловьева ИВ, Шестерня НА, Перова НВ, Севастьянов ВИ. Комбинированное применение биополимерного гетерогенного гидрогеля и гиалуроновой кислоты при остеоартрозе (первый опыт). Врач. 2016;(1):12-7.

[Solov'eva IV, Shesternya NA, Perova NV, Sevast'yanov VI. Coadministration of heterogeneous biopolymer hydrogel and hyaluronic acid in osteoarthritis: the first experience. *Vrach*. 2016;(1):12-7. (In Russ.)].

37. <https://spherogel.files.wordpress.com/2017/01/d0bad0bb0b8d0bdd0b8d187d0b5d181d0bad0b8d0b5-d0b8d181d181d0bbd0b5d0b4d0bed0b2d0b0d0bdd0b8d18f-d182d180d0bed0b8d186d0ba.pdf>

38. Тарасов ИВ, Никитин АА, Перова НВ и др. Консервативное лечение артроза височно-нижнечелюстного сустава. Вестник современной клинической медицины. 2016;9(4):66-71.

[Tarasov IV, Nikitin AA, Perova NV, et al. Conservative treatment of arthrosis of the temporomandibular joint. *Vestnik sovremennoi klinicheskoi meditsiny*. 2016;9(4):66-71. (In Russ.)].

39. Страхов МА, Загородний НВ, Егиазарян КА и др. Опыт лечения пациента с двусторонним асептическим некрозом головки бедра биоимплантатом *Сфера®тель*. Клинический случай. Современная медицина. 2019;(2):26-30.

[Strakhov MA, Zagorodnii NV, Egiazaryan KA, et al. Experience in treating a patient with bilateral aseptic necrosis of the femoral head with bioimplant *Sfero®gel*. Clinical case. *Sovremennaya meditsina*. 2019;(2):26-30. (In Russ.)].

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

13.08.2020/1.10.2020/3.10.2020

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья спонсируется компанией АО «БИОМИР сервис». Спонсор участвовал в разработке проекта исследования и поддержке исследовательской программы, а также принятии решения о представлении статьи для публикации. Конфликт интересов не повлиял на результаты исследования.

Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The paper has been sponsored by JSC BIOMIR service. The sponsor has participated in the development of the investigation project and supported the investigation program, as well as in the decision to submit the article for publication. The conflict of interest has not affected the results of the investigation.

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

Дыдыкина И.С. <https://orcid.org/0000-0002-2985-8831>

Арутюнова Е.В. <https://orcid.org/0000-0002-4374-2798>

Коваленко П.С. <https://orcid.org/0000-0002-6076-4374>

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

Безопасность нестероидных противовоспалительных препаратов по данным популяционных исследований: преимущества ацеклофенака

Погожева Е.Ю., Каратеев А.Е., Амирджанова В.Н.

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

Эффективное устранение боли в ревматологической практике – один из наиболее важных критериев качества медицинской помощи. Поэтому препараты с обезболивающим действием, прежде всего нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), относятся к числу медикаментов наиболее часто используемых в комплексной терапии ревматических заболеваний. Все НПВП в той или иной степени способны вызывать неблагоприятные реакции со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), сердечно-сосудистой системы (ССС), печени, почек, аллергические реакции. Учитывая широкое применение НПВП, проблема профилактики данных осложнений приобретает не только медицинское, но и социальное значение.

В 2008 г. Европейский союз начал работу в рамках международного проекта SOS (Safety Of non-Steroidal anti-inflammatory drugs) по изучению безопасности НПВП. Согласно результатам, полученным в ходе реализации данного проекта, одним из наиболее удачных препаратов по сочетанию безопасности в отношении ЖКТ и ССС оказался ацеклофенак. По сравнению с остальными НПВП риск развития ЖКТ-кровотечений для этого препарата был минимальным (относительный риск, OR 1,43; 95% доверительный интервал, ДИ 0,65–3,15); он также не повышал риск госпитализации по поводу сердечной недостаточности (отношение шансов, ОШ 1,03; 95% ДИ 0,91–1,15) и риск развития инфаркта миокарда (ОШ 1,04; 95% ДИ 0,90–1,19). Риск возникновения ишемического инсульта на фоне терапии ацеклофенаком был несколько повышен (ОШ 1,17), однако статистически незначимо (95% ДИ 0,98–1,39).

По данным большого числа рандомизированных клинических исследований, метаанализов и наблюдательных программ, ацеклофенак оказывает выраженное обезболивающее и противовоспалительное действие, сопоставимое с таковым других НПВП, и может быть использован при заболеваниях, сопровождающихся скелетно-мышечной болью, в том числе у пациентов старшего возраста.

Ключевые слова: нестероидные противовоспалительные препараты; ацеклофенак; желудочно-кишечное кровотечение; инфаркт миокарда; ишемический инсульт; сердечная недостаточность; относительный риск развития осложнений.

Контакты: Вера Николаевна Амирджанова; amirver@yandex.ru

Для ссылки: Погожева ЕЮ, Каратеев АЕ, Амирджанова ВН. Безопасность нестероидных противовоспалительных препаратов по данным популяционных исследований: преимущества ацеклофенака. Современная ревматология. 2020;14(4):138–143.
DOI: 10.14412/1996-7012-2020-4-138-143

The safety of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in population-based studies: the benefits of aceclofenac

Pogozheva E. Yu., Karateev A.E., Amirdzhanova V.N.

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

Effective pain relief in rheumatology practice is one of the most important criteria for the quality of medical care. Therefore, drugs with analgesic effects, primarily nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), are among the most commonly used ones in the combination therapy of rheumatic diseases. All NSAIDs are capable of causing to one degree or another extent unwanted reactions that occur in the gastrointestinal tract (GIT), cardiovascular system (CVS), liver, kidneys, and allergic reactions. Considering the widespread use of NSAIDs, the problem of preventing these complications becomes not only medical, but also social.

In 2008, the European Union launched the international project SOS (Safety Of non-Steroidal anti-inflammatory drugs) to study the safety of NSAIDs. The results of this project have shown that aceclofenac is one of the most successful drugs in combining the safety for GIT and CVS. Compared with other NSAIDs, this drug has a minimal risk for GI bleeding (relative risk (RR) 1.43; 95% confidence interval (CI), 0.65–3.15); it does not increase the risk of hospitalization for heart failure (RR, 1.03; 95% CI, 0.91–1.15) or the risk of developing myocardial infarction (RR 1.04; 95% CI, 0.90–1.19) either. The risk of ischemic stroke during aceclofenac therapy was slightly increased (RR, 1.17); but statistically insignificant (95% CI, 0.98–1.39).

A large number of randomized clinical trials, meta-analyses, and observational programs have demonstrated that aceclofenac has pronounced analgesic and anti-inflammatory effects that are comparable to those of other NSAIDs and can be used in diseases accompanied by musculoskeletal pain, including that in older patients.

Keywords: nonsteroidal anti-inflammatory drugs; aceclofenac; GIT bleeding; myocardial infarction; ischemic stroke; heart failure; relative risk of complications.

Contact: Vera Nikolaevna Amirdzhanova; amirver@yandex.ru

For reference: Pogozheva EYu, Karateev AE, Amirdzhanova VN. The safety of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in population-based studies: the benefits of aceclofenac. Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal. 2020;14(4):138–143.

DOI: 10.14412/1996-7012-2020-4-138-143

Боль – одна из самых распространенных жалоб, заставляющих пациентов обращаться за медицинской помощью, определяющая потерю трудоспособности и существенное ухудшение качества жизни. Неудивительно, что эффективность анальгетической терапии становится наиболее значимым критерием успешного лечения для пациента. Например, при таких распространенных ревматических заболеваниях, как остеоартрит (OA) и ревматоидный артрит (RA), боль является одним из основных симптомов, обуславливающих тяжесть патологии, поэтому так важен ее действенный контроль [1, 2].

В ревматологии использование нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в качестве симптоматического обезболивающего и противовоспалительного средства показано при острой и хронической скелетно-мышечной боли, возникшей на фоне заболеваний опорно-двигательного аппарата (OA, RA, анкилозирующий спондилит, AC), неспецифической боли в спине, метаболических артрапатий, локального воспаления мягких тканей ревматического характера (тендинит, тендовагинит, бурсит). При лечении AC НПВП являются основным патогенетическим средством, поскольку их регулярный прием позволяет замедлить прогрессирование болезни, связанное с формированием анкилоза осевого скелета [3].

При этом выбор НПВП должен быть максимально персонифицированным, основываться на критериях безопасности и определяться наличием тех или иных факторов риска. Курсовое назначение НПВП в средних и высоких терапевтических дозах считается более эффективным, чем их применение в режиме «по требованию». Очень важным следует считать мониторинг результатов лечения, который проводится каждые 7–14 дней после начала приема полной терапевтической дозы препарата и в дальнейшем при коррекции терапии. Оптимизация применения препаратов данной группы подробно обсуждена в национальных рекомендациях по использованию НПВП в клинической практике [4].

Во всем мире препараты с обезболивающим действием, прежде всего НПВП, относятся к числу наиболее часто используемых средств, в том числе для самолечения [5–7]. Так, в США обезболивающие препараты выделяются как по объему продаж, так и по количеству выписанных рецептов. В 2014 и 2015 гг. они занимали третье место в списке самых продаваемых лекарственных средств после препаратов, применяемых при онкологических заболеваниях и сахарном диабете [8, 9], а в 2016 г. – второе место по количеству назначений, уступая только лекарствам для терапии артериальной гипертензии [10]. При этом распространность безрецептурного применения НПВП была выше, чем частота их использования по назначению врача [11–13].

Хорошо известно, что все НПВП в той или иной степени способны оказывать негативное действие на желудочно-кишечный тракт (ЖКТ), сердечно-сосудистую систему

(ССС), печень, почки, вызывать аллергические реакции. Учитывая широкое применение НПВП, проблема безопасности данной терапии приобретает не только медицинское, но и социальное значение.

В 2008 г. комиссия по развитию научных исследований и технологий Европейского союза в рамках седьмой рамочной программы инициировала совместный проект SOS (Safety Of non-Steroidal anti-inflammatory drugs) по изучению безопасности отдельных НПВП с целью разработки статистических моделей и алгоритмов принятия решений в помощь клиницистам и организаторам здравоохранения. Одной из первоочередных задач проекта SOS было обобщение имеющихся данных о риске возникновения осложнений со стороны ЖКТ и ССС, полученных в наблюдательных исследованиях.

Первой работой в рамках данного проекта стал систематический обзор и метаанализ исследований по типу случай-контроль и когортных исследований, опубликованных с 1 января 1980 г. по 31 мая 2011 г. и содержащих информацию о развитии осложнений со стороны верхних отделов ЖКТ (кровотечение, перфорация) у пациентов, которые получали либо не получали различные НПВП [14]. Для проведения метаанализа было отобрано 28 исследований (объединивших более 20 млн больных), проведенных не только в европейских странах, но и в США, Канаде, Австралии, Новой Зеландии, Японии и Тайване, в которых оценивался относительный риск (ОР) развития ЖКТ-осложнений для 16 различных НПВП.

Согласно полученным данным, самый низкий объединенный ОР – 1,43 (95% доверительный интервал, ДИ 0,65–3,15) – был выявлен при приеме ацеклофенака, а самый высокий – 18,45 (95% ДИ 10,99–30,97) – при лечении азапропазоном. Анализ ОР для НПВП, широко используемых в нашей стране, показал, что самыми безопасными препаратами являются ацеклофенак, целекоксиб и ибупрофен. ОР для них составляет <2. Показатели от 2 до <4 получены для диклофенака, мелоксикама, нимесулида и кетопрофена, от 4 до <5 – для напроксена и индометацина и >5 – для пироксикама и кеторолака (рис. 1).

Следующей работой проекта SOS стало исследование сердечно-сосудистой безопасности НПВП на основании пяти популяционных баз данных здравоохранения четырех европейских стран (Нидерланды, Италия, Германия и Великобритания), включавших более 37 млн человек [15]. В ходе сгруппированного исследования случай-контроль оценивался риск госпитализаций по поводу сердечной недостаточности (СН) при использовании 27 различных НПВП. В эту работу были включены пациенты в возрасте 18 лет и старше, начавшие лечение НПВП в 2000–2010 гг. За этот период было выявлено 92 163 случая госпитализаций по поводу СН, сопоставление проводилось с группой контроля (n=8 246 403), подобранный по полу, возрасту и году включения в когорту.

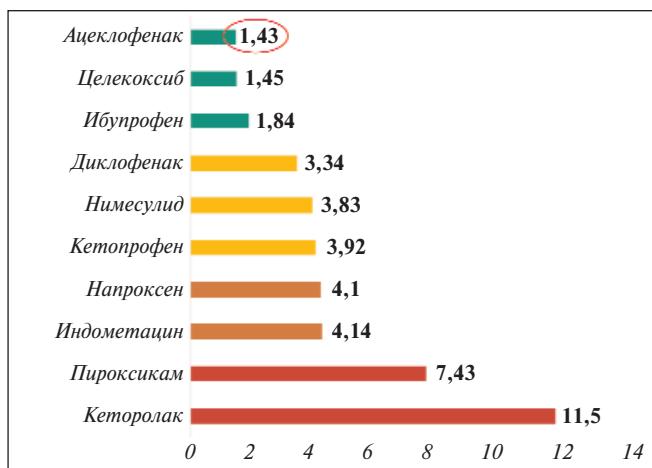


Рис. 1. *OP развития осложнений со стороны верхних отделов ЖКТ для 16 различных НПВП, по данным метаанализа наблюдательных исследований (адаптировано из [14])*

Fig. 1. *RR for the development of complications in the upper gastrointestinal tract for 16 different NSAIDs according to the meta-analysis of observational studies (adapted from [14])*

В данном исследовании было показано, что использование как селективных ингибиторов циклооксигеназы 2 (ЦОГ2), так и традиционных НПВП связано с повышенным риском СН. Кроме того, величина ассоциации различается как у отдельных НПВП, так и в зависимости от дозы препаратов. Данные анализа продемонстрировали, что риск госпитализации по поводу СН статистически значимо повышен для семи традиционных НПВП (диклофенак, ибупрофен, индометацин, кеторолак, напроксен, нимесулид и пироксикам) и двух ингибиторов ЦОГ2 (эторикоксиб и рофеококсиб). Отношение шансов (ОШ) составляло от 1,16 (95% ДИ 1,07–1,27) для напроксена до 1,83 (95% ДИ 1,66–2,02) для кеторолака. При этом риск СН удваивался на фоне применения диклофенака, эторикоксиба, индометацина и пироксикама в очень высоких дозах; даже средние дозы индометацина и эторикоксиба приводили к повышению риска. Доказательств того, что целекоксиб, ацеклофенак, мелоксикам и декскетопрофен увеличивают риск развития СН в общепринятых дозах, не получено (рис. 2).

В другой работе с использованием шести национальных электронных баз данных (более 30 млн человек), предоставленных четырьмя европейскими странами, оценивались риск ишемического инсульта (ИИ), связанного с приемом 32 различных НПВП, а также влияние других факторов риска ИИ и сопутствующей терапии. На сегодня это самое крупное исследование, посвященное выявлению связи между ИИ и применением ряда НПВП [16]. Данная работа также была построена по типу случай-контроль, и для каждого случая было отобрано до 100 сопоставимых по полу и возрасту участников контрольной группы. У 4 593 778 пациентов, получавших НПВП, было выявлено 9170 случаев ИИ.

Согласно результатам этой работы, прием как селективных, так и неселективных НПВП был связан с повышенным риском развития ИИ: ОШ 1,08 (95% ДИ 1,02–1,15) и 1,16 (95% ДИ 1,12–1,19) соответственно. При этом самый значимый риск ИИ наблюдался для кеторолака (ОШ 1,46; 95% ДИ 1,19–1,78), повышенный риск (в порядке убывания) обнаружен также для диклофенака, индометацина, ро-

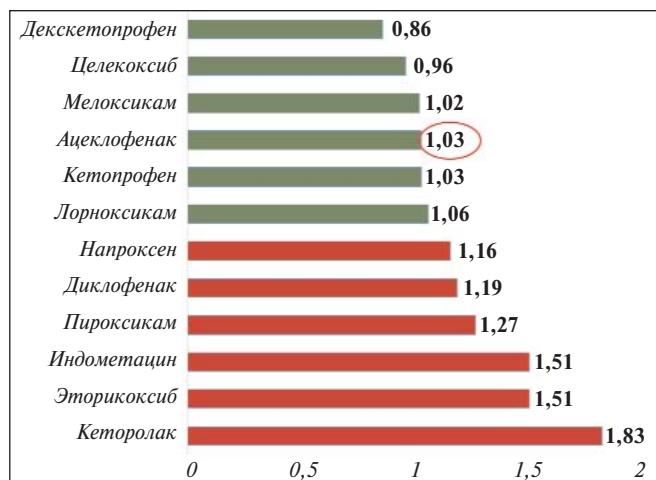


Рис. 2. *Риск госпитализаций по поводу СН при применении различных НПВП, по данным популяционного исследования случай-контроль (адаптировано из [15])*

Fig. 2. *The risk of hospitalizations for heart failure with the use of different NSAIDs according to a population-based case-control study (adapted from [15])*

феококсиба, ибупрофена, нимесулида и пироксикама. Прием ацеклофенака, мелоксикама, кетопрофена и целекоксиба, а также некоторых более редко используемых НПВП не ассоциировался с повышением риска развития ИИ (см. таблицу). Среди других факторов риска ИИ, связанных с применением НПВП, выделены более молодой возраст, мужской пол и наличие ИИ или транзиторной ишемической атаки (ТИА) в анамнезе. Вместе с тем одновременное применение ацетилсалациловой кислоты, антикоагулянтов и антиагрегантов, по-видимому, снижает риск развития ИИ при лечении НПВП. Для выявления не зависящей от приема НПВП связи риска ИИ с воспалением был проведен анализ подгрупп, включавших только пациентов с воспалительными заболеваниями суставов или предшествующим использованием препаратов для лечения РА. Результаты дополнительного анализа не показали значимых различий риска развития ИИ у пациентов с воспалительными заболеваниями и у больных основной когорты.

Следующее исследование в рамках проекта SOS было направлено на оценку и обобщение данных о степени риска развития острого инфаркта миокарда (ОИМ) на фоне использования 28 различных НПВП в Европе [17]. Оно имело такой же дизайн, как и предыдущая работа. Анализировались шесть популяционных баз данных здравоохранения четырех европейских стран: GePaRD (Германия), OSSIFF и SISR (Италия), IPCI и PHARMO (Нидерланды) и THIN (Великобритания), охватывающих около 32 млн пациентов. База данных фармакоэпидемиологических исследований GePaRD включает сведения пяти компаний обязательного медицинского страхования Германии примерно о 14 млн человек, или около 20% населения страны. THIN является базой данных общей практики Великобритании и содержит информацию о 11,1 млн пациентов. Интегрированная база данных первичной медико-санитарной помощи (IPCI) Нидерландов охватывает более 1,5 млн человек, а PHARMO представляет собой систему медицинских данных 2,2 млн жителей различных общин этой страны. OSSIFF содержит данные Национальной службы здравоохранения и клиничес-

ОБЗОРЫ / REVIEWS

ские реестры нескольких учреждений здравоохранения Ломбардии и насчитывает около 2,9 млн человек. Вторая итальянская база – SISR – получает данные Национальной службы здравоохранения из региона Ломбардия, где проживает около 9 млн человек (при мерно 16% населения страны). Чтобы избежать дублирования, популяция OSSIFF была удалена из базы данных SISR. Таким образом, исследуемая когорта составила 8 535 952 пациентов, получавших НПВП, и у 79 553 из них был диагностирован ОИМ. Анализ этих материалов показал, что самый высокий риск развития ОИМ был связан с приемом кеторолака в течение 14 дней, предшествовавших кардиоваскулярной катастрофе. Для других широко используемых НПВП (индометацин, диклофенак, пироксикам, ибупрофен, напроксен, мелоксикам и нимесулид) и селективных ингибиторов ЦОГ2 (эторикоксиб, рофеококсиб и целеококсиб) показано небольшое увеличение риска развития ОИМ (см. таблицу). Так, прием высоких доз диклофенака ассоциировался с ОИМ в такой же степени, как и применение рофеококсиба в средней суточной дозе. Интересно, что в этом исследовании наблюдалось увеличение риска развития ОИМ на 22% при использовании напроксена, однако оно было статистически значимым только для самой высокой дозы этого препарата, а средняя назначаемая доза была в 2 раза выше рекомендуемой суточной дозы. В целом анализ показал, что риск ОИМ значимо варьируется в зависимости от дозы, обычно используемой в той или иной стране. Повышения риска развития ОИМ на фоне приема ацеклофенака не отмечено.

Оценка риска возникновения ОИМ при применении 28 различных НПВП в реальной практике показала, что для 12 из них он значительно повышен, а для 16 достоверно не отличается от такового в контроле. И хотя селективность в отношении ЦОГ2 коррелировала с риском развития ОИМ, она не являлась основной характеристикой, определяющей сердечно-сосудистую безопасность НПВП, как это первоначально предполагалось.

Исследование SOS стало важным шагом вперед по сравнению с обычными метаанализами различных исследований, поскольку оно объединяет данные о пациенте, собранные с использованием общего протокола, определений и анализа полученных результатов. Во всех исследованиях, включенных в этот проект, ацеклофенак характеризовался благоприятным профилем безопасности в отношении как риска развития ЖКТ-кровотечений, так и риска госпитализаций по поводу СН, развития ИИ и ОИМ.

Хорошие безопасность и переносимость ацеклофенака со стороны ЖКТ показаны и в ряде других исследований. Так, данные метаанализа 13 рандомизированных контроли-

ОР развития ИИ и ОИМ при использовании различных НПВП, по данным метаанализа данных популяционных исследований (адаптировано из [16, 17])
RR for the development of IS and AMI with the use of different NSAIDs according to the meta-analysis of data from population-based studies (adapted from [16, 17])

НПВП	ОШ (95% ДИ)	
	развитие ИИ [16]	развитие ОИМ [17]
Кеторолак	1,46 (1,13–1,78)	2,06 (1,83–2,32)
Диклофенак	1,26 (1,2–1,32)	1,31 (1,17–1,48)
Индометацин	1,24 (1,02–1,51)	1,47 (1,27–1,70)
Ибупрофен	1,15 (1,09–1,22)	1,24 (1,04–1,48)
Пироксикам	1,13 (1,01–1,27)	1,17 (0,99–1,37)
Нимесулид	1,14 (1,06–1,23)	1,16 (1,11–1,22)
Напроксен	1,03 (0,91–1,16)	1,19 (0,95–1,49)
Декскетопрофен	1,35 (0,72–2,53)	Не оценивался
Ацеклофенак	1,17 (0,98–1,39)	1,04 (0,9–1,19)
Кетопрофен	0,94 (0,83–1,07)	1,12 (1,03–1,22)
Мелоксикам	0,96 (0,85–1,08)	1,18 (1,08–1,25)
Лорноксикам	0,65 (0,36–1,18)	1,08 (0,77–1,51)
Эторикоксиб	1,08 (0,96–1,22)	1,28 (1,17–1,40)
Целеококсиб	0,99 (0,91–1,08)	1,15 (0,91–1,46)

Примечание. Выделены значения, в которых ДИ превышает уровень 1,0, т. е. среднее значение риска развития ИИ и ОИМ статистически значимо выше популяционного уровня (для лиц, не принимающих НПВП).

Note. The values are highlighted, in which the CI exceeds the level 1.0, i.e., the average risk of developing IS and AMI is statistically significantly higher than the population level (for people who do not take NSAIDs).

руемых исследований (РКИ), объединивших более 3 тыс. пациентов, продемонстрировали преимущество ацеклофенака в отношении меньшей частоты развития нежелательных явлений перед такими популярными традиционным НПВП, как диклофенак, кетопрофен, индометацин, пироксикам и напроксен [18]. Преимущество ацеклофенака по ЖКТ-безопасности в сравнении с диклофенаком было подтверждено также инструментальными методами (эзофагогастродуоденоскопия, электронная микроскопия) [19–21]. Благоприятный профиль безопасности ацеклофенака был отмечен и в исследовании с длительным периодом наблюдения [22]. Еще в одной работе риск развития ЖКТ-кровотечений для ацеклофенака был самым низким даже при сравнении с коксибами [23]. Финские ученые указали на хорошую переносимость ацеклофенака в отношении ССС по сравнению с традиционными НПВП [24].

Помимо благоприятного профиля безопасности ацеклофенака, следует отметить его высокую эффективность, по которой он сопоставим с диклофенаком, кетопрофеном и кеторолаком, оказывающими выраженное обезболивающее и противовоспалительное действие, что было подтверждено в нескольких крупных РКИ и метаанализах [25–28].

Очевидно, что хорошие эффективность и переносимость ацеклофенака напрямую связаны с удовлетворенностью пациентов лечением. Так, Е.М. Lemmel и соавт. [29] сообщили, что приверженность лечению удалось сохранить

ОБЗОРЫ / REVIEWS

у 90% пациентов, получавших ацеклофенак, хотя половине из них он назначался после неудачной терапии другими препаратами данной группы.

Таким образом, инициированная Европейским союзом программа SOS, в которой изучался риск развития осложнений со стороны ЖКТ и ССС на фоне приема различных НПВП, продемонстрировала, что ацеклофенак является одним из самых безопасных представителей данной группы препаратов. В большом числе РКИ, метаанализов и наблюдательных исследований подтвержден выраженный обезболивающий и противовоспалительный эффект ацеклофенака, сопоставимый с таковым других НПВП; этот препарат может быть использован при заболеваниях, сопровождающихся скелетно-мышечной болью, в том числе у пациентов старшего возраста.

3 марта 2020 г. в Москве состоялось совещание экспертов, представляющих ряд врачебных ассоциаций – терапевтов, ревматологов, неврологов, нейрохирургов, анестезио-

логов и специалистов по паллиативной медицине, – посвященное разработке единых междисциплинарных рекомендаций по ведению пациентов с хронической скелетно-мышечной болью. В совещании приняли участие академики РАН Е.Л. Насонов, А.И. Мартынов, Н.Н. Яхно, директор ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» профессор А.М. Лила. Был рассмотрен широкий круг вопросов, касающихся организации медицинской помощи при хронической боли, патогенетической терапии, применения интервенционных методов и нефармакологических подходов, реабилитации пациентов. Обсуждалось также применение НПВП для контроля хронической боли. Было подчеркнуто, что при выборе НПВП следует учитывать особенности клинической ситуации, риск осложнений и наличие коморбидных заболеваний. При этом отмечен наиболее благоприятный профиль безопасности ацеклофенака, подтвержденный широкой серией эпидемиологических исследований.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Chua JR, Gibson KA, Pincus T. Pain and other self-report scores in patients with osteoarthritis indicate generally similar disease burden to patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2017 Sep-Oct;35 Suppl 107(5):88-93. Epub 2017 Sep 28.
2. Ten Klooster PM, Veehof MM, Taal E, et al. Changes in priorities for improvement in patients with rheumatoid arthritis during 1 year of anti-tumour necrosis factor treatment. *Ann Rheum Dis.* 2007 Nov;66(11):1485-90. doi: 10.1136/ard.2007.069765. Epub 2007 May 1.
3. Насонов ЕЛ, редактор. Клинические рекомендации. Ревматология. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2017. С. 349-55. [Nasonov EL, editor. *Klinicheskie rekomendatsii. Revmatologiya* [Clinical guidelines. Rheumatology]. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. P. 349-55].
4. Каратеев АЕ, Насонов ЕЛ, Яхно НН и др. Клинические рекомендации «Рациональное применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в клинической практике». Современная ревматология. 2015;9(1):4-24. [Karateev AE, Nasonov EL, Yakhno NN, et al. Clinical guidelines «Rational use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in clinical practice». *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal.* 2015;9(1):4-24. (In Russ.).] doi: 10.14412/1996-7012-2015-1-4-23
5. Arrais PSD, Fernandes MEP, Pizzol T, et al. Prevalence of self-medication in Brazil and associated factors. *Rev Saude Publica.* 2016 Dec;50(suppl 2):13s. doi: 10.1590/S1518-8787.2016050006117.
6. Zhou Y, Boudreau DM, Freedman AN. Trends in the use of aspirin and nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the general U.S. population. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2014 Jan;23(1):43-50. doi: 10.1002/pds.3463.
7. Kasciukėvišiūte S, Gumbrevicius G, Vendzelyte A, et al. Impact of the World Health Organization Pain Treatment Guidelines and the European Medicines Agency Safety Recommendations on Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drug Use in Lithuania: An Observational Study. *Medicina (Kaunas).* 2018 May 11;54(2):30. doi: 10.3390/medicina54020030.
8. Lindsley CW. 2014 Global Prescription Medication Statistics: Strong Growth and CNS Well Represented. *ACS Chem Neurosci.* 2015 Apr 15;6(4):505-6. doi: 10.1021/acschemneuro.5b00098
9. Lindsley CW. 2015: A New Impact Factor for ACS Chemical Neuroscience and New Topline Data for Global Pharmaceutical Products. *ACS Chem Neurosci.* 2016 Jul 20; 7(7):842-3. doi: 10.1021/acschemneuro.6b00177.
10. Medicines Use and Spending in the U.S. <https://www.iqvia.com/institute/reports/medicines-use-and-spending-in-the-us-a-review-of-2016>
11. Paulose-Ram R, Hirsch R, Dillon C, et al. Prescription and non-prescription analgesic use among the US adult population: results from the third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2003 Jun; 12(4):315-26. doi: 10.1002/pds.755.
12. Sarganas G, Butterly AK, Zhuang W, et al. Prevalence, trends, patterns and associations of analgesic use in Germany. *BMC Pharmacol Toxicol.* 2015 Oct 1;16:28. doi: 10.1186/s40360-015-0028-7.
13. Samuelsen P, Slørdal L, Mathisen UD, et al. Analgesic use in a Norwegian general population: change over time and high-risk use – The Tromsø Study. *BMC Pharmacol Toxicol.* 2015 Jun 6;16:16. doi: 10.1186/s40360-015-0016-y.
14. Castellsague J, Riera-Guardia N, Calinggaert B, et al. Individual NSAIDs and upper gastrointestinal complications: a systematic review and meta-analysis of observational studies (the SOS project). *Drug Saf.* 2012 Dec 1;35(12):1127-46. doi: 10.2165/11633470-000000000-00000.
15. Arfe A, Scotti L, Varas-Lorenzo C, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of heart failure in four European countries: nested case-control study. *BMJ.* 2016 Sep 28;354:i4857. doi: 10.1136/bmj.i4857.
16. Schink T, Kollhorst B, Varas Lorenzo C, et al. Risk of ischemic stroke and the use of individual non-steroidal anti-inflammatory drugs: A multi-country European database study within the SOS Project. *PLoS One.* 2018 Sep 19;13(9):e0203362. doi: 10.1371/journal.pone.0203362. eCollection 2018.
17. Masclee GMC, Straatman H, Arfe A, et al. Risk of acute myocardial infarction during use of individual NSAIDs: A nested case-control study from the SOS project. *PLoS One.* 2018 Nov 1;13(11):e0204746. doi: 10.1371/journal.pone.0204746. eCollection 2018.
18. Peris F, Bird HA, Srni U, et al. Treatment compliance and safety of aceclofenac versus standard NSAIDs in patients with common arthritis disorders: a meta-analysis. *Eur J Rheum Inflamm.* 1996;16(1):37-45.
19. Yanagawa A, Endo T, Kusakari K, et al. Endoscopic Evaluation of Aceclofenac-Induced Gastroduodenal Mucosal Damage: A Double-Blind Comparison with Sodium Diclofenac and Placebo. *J Rheumatol.* 1998; (8):249-59. doi: 10.3109/BF03041246/
20. Wassif W, Bjarnason I. A comparison of the effects of aceclofenac and diclofenac on gastrointestinal blood loss. *Br J Clin Research.* 1992;(3):109-11.
21. Pareek A, Chandurkar N. Comparison of gastrointestinal safety and tolerability of aceclofenac with diclofenac: a multicenter, randomized, double-blind study in patients with

ОБЗОРЫ / REVIEWS

- knee osteoarthritis. *Curr Med Res Opin.* 2013 Jul;29(7):849-59. doi: 10.1185/03007995.2013.795139.
22. Huskisson EC, Irani M, Murray F. A large prospective open-label, multi-centre SAMM study, comparing the safety of aceclofenac with diclofenac in patients with rheumatic disease. *Eur J Rheumatol Inflamm.* 2000;17(1):1-7.
23. Llorente Melero MJ, Tenias Burillo JM, Zaragoza Marçet A. Comparative incidence of upper gastrointestinal bleeding associated with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Rev Esp Enferm Dig.* 2002 Jan; 94(1):7-18.
24. Helin-Salmivaara A, Virtanen A, Veslainen R, et al. NSAID use and the risk of hospitalization for first myocardial infarction in the general population: a national case-control study from Finland. *Eur Heart J.* 2006 Jul;27(14):1657-63. doi: 10.1093/eurheartj/ehl053. Epub 2006 May 26.
25. Legrand E. Aceclofenac in the management of inflammatory pain. *Expert Opin Pharmacother.* 2004 Jun;5(6):1347-57.
26. Vohra F, Raut A. Comparative efficacy, safety, and tolerability of diclofenac and aceclofenac in musculoskeletal pain management: A systematic review. *Indian J Pain.* 2016;30(3):3-6. doi: 10.4103/0970-5333.173431.
27. Patel PB, Patel TK. Efficacy and safety of aceclofenac in osteoarthritis: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Rheumatol.* 2017 Mar;4(1):11-8. doi: 10.5152/eurjrheum.2017.160080.
28. Jung SY, Jang EJ, Nam SW, et al. Comparative effectiveness of oral pharmacologic interventions for knee osteoarthritis: A network metaanalysis. *Mod Rheumatol.* 2018 Nov;28(6):1021-28. doi: 10.1080/14397595.2018.1439694.
29. Lemmel EM, Leeb B, De Bast J, Aslanidis S. Patient and physician satisfaction with aceclofenac: results of the European Observational Cohort Study (experience with aceclofenac for inflammatory pain in daily practice). Aceclofenac is the treatment of choice for patients and physicians in the management of inflammatory pain. *Curr Med Res Opin.* 2002;18(3):146-53. doi: 10.1185/030079902125000507.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

21.09.2020/1.11.2020/3.11.2020

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья спонсируется компанией ООО «Гедеон Рихтер Фарма». Спонсор участвовал в разработке проекта исследования и поддержке исследовательской программы, а также принятия 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 Gedeon Richter. 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.

Погожева Е.Ю. <https://orcid.org/0000-0001-5103-5447>

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

Амирджанова В.Н. <https://orcid.org/0000-0001-5382-6357>

Абдоминальный синдром при моногенном аутовоспалительном заболевании – только ли семейная средиземноморская лихорадка?

Салугина С.О.¹, Федоров Е.С.¹, Вольф Н.Г.²

¹Лаборатория ревматических заболеваний детского возраста ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» Москва; ²КГБУЗ «Красноярский краевой клинический центр охраны материнства и детства», Красноярск

¹Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; ²Россия, 660074, Красноярск, ул. Академика Киренского, 2А

Проявления со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), такие как боль в животе, тошнота, рвота, диарея, являются частыми симптомами аутовоспалительных заболеваний (АВЗ). Абдоминальная симптоматика, отражающая серозит, представляет собой один из наиболее важных классификационных и диагностических критериев классического моногенного АВЗ (мАВЗ) – семейной средиземноморской лихорадки (ССЛ). Несвоевременная диагностика ССЛ нередко приводит к необоснованным хирургическим вмешательствам. Абдоминальными симптомами могут проявляться и другие периодические лихорадки, однако в их диагностические признаки эти симптомы не входят. К таким заболеваниям относится прежде всего периодический синдром, ассоциированный с мутацией гена рецептора фактора некроза опухоли α – TRAPS. Основными таргетными препаратами для лечения TRAPS служат ингибиторы интерлейкина 1 (иИЛ1). В России зарегистрирован иИЛ1 канакинумаб, который предотвращает развитие органных повреждений, в том числе со стороны ЖКТ.

В статье представлено клиническое наблюдение сочетания классических проявлений TRAPS (лихорадка, сыть, периорбитальный отек, артрит, повышение уровня острофазовых маркеров воспаления) с выраженным абдоминальным симптомом – абдоминальной болью, что привело к прободению кишки и экстренному хирургическому вмешательству. Развитию ургентного обострения способствовали длительная персистенция воспалительных атак до начала терапии, нарушение режима введения иИЛ1. Таким образом, у пациентов с тяжелыми гастроинтестинальными проявлениями, характеризующимися приступообразным течением, необходимо включать TRAPS в дифференциально-диагностический круг. Такие пациенты нуждаются в своевременном назначении таргетной терапии, четким соблюдении дозы и интервалов между введениями препаратов, тщательном мониторинге с целью предотвращения серьезных осложнений со стороны внутренних органов, в том числе ЖКТ, и незамедлительной их коррекции.

Ключевые слова: аутовоспалительные заболевания; TRAPS; семейная средиземноморская лихорадка; боль в животе; гастроинтестинальные проявления.

Контакты: Светлана Олеговна Салугина; pafon1@yandex.ru

Для ссылки: Салугина СО, Федоров ЕС, Вольф НГ. Абдоминальный синдром при моногенном аутовоспалительном заболевании – только ли семейная средиземноморская лихорадка? Современная ревматология. 2020;14(4):144–149.

DOI: 10.14412/1996-7012-2020-4-144-149

Abdominal syndrome in monogenic autoinflammatory disease – is it just a familial Mediterranean fever?

Salugina S.O.¹, Fedorov E.S.¹, Volf N.G.²

¹Laboratory of Pediatric Rheumatic Diseases, V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow;

²Krasnoyarsk Territorial Clinical Maternal and Child Health Center, Krasnoyarsk

¹34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia; ²2A, Academician Kirensky St., Krasnoyarsk 660074, Russia

Gastrointestinal (GI) manifestations, such as abdominal pain, nausea, vomiting, and diarrhea, are common autoinflammatory disease (AID) symptoms. The abdominal symptomatology reflecting serositis is one of the most important classification and diagnostic criteria for the classic monogenic AID (MAID) – familial Mediterranean fever (FMF). Failure to timely diagnose FMF frequently leads to unjustified surgical interventions. Other periodic fevers may also present as abdominal symptoms; however, the latter are outside their diagnostic features. These diseases include, first of all, tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome (TRAPS). Interleukin 1 (IL1) inhibitors serve as the major targeted drugs for the treatment of TRAPS. Russia has registered the IL1 inhibitor canakinumab that prevents the development of organ damages, including those in the GI tract.

The paper describes a clinical case of the classic manifestations of TRAPS (fever, rash, periorbital edema, arthritis, and elevated levels of acute-phase inflammatory markers) concurrent with severe abdominal pain during attacks and with the development of severe peritoneal adhesions, which led to bowel perforation and emergency surgical intervention. The prolonged persistence of inflammatory attacks before the initiation of therapy, as well as violation of the IL1 inhibitor administration regimen facilitated the development of an urgent exacerbation. Thus, TRAPS should be included in the differential diagnostic circle for patients with severe gastrointestinal manifestations characterized by an attack-like

course. These patients need timely prescription of targeted therapy, strict adherence to the dosing and intervals between drug administrations, and careful monitoring to prevent serious complications with the visceral organs, including the gastrointestinal tract, and their immediate correction.

Keywords: autoinflammatory diseases; TRAPS; familial Mediterranean fever; abdominal pain; gastrointestinal manifestations.

Contact: Svetlana Olegovna Salugina; pafon1@yandex.ru

For reference: Salugina SO, Fedorov ES, Volf NG. Abdominal syndrome in monogenic autoinflammatory disease – is it just a familial Mediterranean fever? Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal. 2020;14(4):144–149.

DOI: 10.14412/1996-7012-2020-4-144-149

Аутовоспалительные заболевания (АВЗ) представляют собой недавно выделенную группу редких заболеваний, которые характеризуются наличием хронического или рецидивирующего системного воспаления и часто развиваются без провоцирующих факторов [1, 2]. Эти разнородные заболевания проявляются в основном эпизодами лихорадки в сочетании с кожной сыпью, болью в суставах, животе и могут приводить к хроническим осложнениям, например амилоидозу [3–6]. Имеются и другие жизнеугрожающие осложнения АВЗ, обусловленные персистенцией воспаления, к которым относятся проявления со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Одним из моногенных АВЗ (мАВЗ) наряду с семейной средиземноморской лихорадкой – ССЛ (Familial Mediterranean fever, FMF), синдромом гипериммуноглобулинемии D / синдромом дефицита мевалонаткиназы (Hyperimmunoglobulinemia D-syndrome / Mevalonate kinase deficiency syndrome, HIDS/MKD) и другими АВЗ, при которых боль в животе и прочие гастроинтестинальные

симптомы считаются значимыми признаками, является периодический синдром, ассоциированный с мутацией гена рецептора фактора некроза опухоли α (Tumor Necrosis Factor Receptor-Associated Periodic Syndrome, TRAPS; см. таблицу) [3].

TRAPS – заболевание, характеризующееся аутосомно-доминантным типом наследования, обусловлено гетерозиготной мутацией гена *TNFRSF1A*, расположенного на коротком плече 12-й пары хромосом и кодирующего рецептор фактора некроза опухоли I типа (55 кДа). TRAPS относится к группе моногенных периодических лихорадочных синдромов [7]. Проявляется периодическими эпизодами лихорадки длительностью 7–20 дней, болезненными мигрирующими эритематозными или кольцевидными высыпаниями, интенсивной болью в животе и груди, поражением глаз (периорбитальный отек и гиперемия век, конъюнктивит), артритами/артропатиями, миалгиями, повышением СОЭ, уровня СРБ, САА (белок сывороточного амилоида A) [3, 5, 6, 8–11].

Клинико-лабораторная и демографическая характеристика основных мАВЗ

Clinical, laboratory and demographic characteristics of main monogenic autoinflammatory diseases

Характеристика	ССЛ (FMF)	CAPS	TRAPS	HIDS/MKD
Частота	1–5/10 000	1/1 000 000	1/1 000 000	<1/1 000 000
Ген	<i>MEFV</i>	<i>NLRP3/CIA1</i>	<i>TNFRSF1A</i>	<i>MVK</i>
Путь передачи	АР	АД	АД	АР
Клинические проявления:				
лихорадка	2–3 дня	Эпизодическая или персистирующая	7–20 дней	7 дней
кожные изменения	Рожевидная эритема, геморрагические	Псевдокрапивница, пятнисто-папулезные	Эритематозные пятнисто-папулезные, кольцевидные, болезненные (фасцицит), мигрирующие	Пятнистые, быстро исчезающие
мышечно-скелетные нарушения	Моно- или олигоартрит	Артрит/артропатия/гипертрофическая артритопатия	Артрит/артропатия	Артрит/артропатия
ЖКТ-признаки	Боль в животе	–	Боль в животе	Боль в животе, рвота, диарея
поражение глаз	–	Конъюнктивит/uveит, слепота	Конъюнктивит, периорбитальный отек	–
поражение органа слуха	–	Нейросенсорная тугоухость	–	–
поражение ЦНС	–	Головная боль, гидроцефалия, атрофия коры головного мозга	–	–
другие	Боль в груди	–	–	Шейная лимфаденопатия, стоматит
повышение СОЭ, уровня СРБ, САА	+	+	+	+
Осложнения	Амилоидоз (30%)	Амилоидоз (20–40%)	Амилоидоз (25%)	Амилоидоз (3%), САМ (12%)

Примечание. CAPS (Cryopyrin-associated periodic syndrome) – криопирин-ассоциированные периодические синдромы; АД – аутосомно-доминантный, АР – аутосомно-рецессивный; САМ – синдром активации макрофагов.

Note. CAPS – cryopyrin-associated periodic syndromes; AD – autosomal dominant; AR – autosomal recessive; MAS – macrophage activation syndrome.

Как правило, заболевание начинается в детском возрасте (медиана 4 года), однако чаще, чем другие мАВЗ, может развиваться у взрослых. У некоторых пациентов симптомы заболевания и повышение уровня острофазовых маркеров имеют пролонгированное течение и сохраняются между атаками. Частота развития амилоидоза без лечения составляет 15%. Пациенты с мутациями, затрагивающими цистеиновые остатки в белковой молекуле, имеют более высокий риск тяжелого течения болезни и развития амилоидоза.

Одним из эффективных методов терапии является применение ингибитора интерлейкина 1 (иИЛ1) канакинумаба, который в ноябре 2016 г. на основании результатов международного многоцентрового исследования был зарегистрирован для лечения пациентов с TRAPS, в том числе в Российской Федерации [12].

Традиционно считается, что острые боли в животе являются одним из патогномоничных симптомов ССЛ, в сочетании с этнической принадлежностью это становится практически указанием на диагноз. Однако, как показывает опыт, выраженный абдоминальный синдром может быть не последним симптомом и у пациентов с другими АВЗ, в частности с TRAPS. Описание такого случая мы приводим в данной публикации.

Клиническое наблюдение

Пациентка П., 13 лет, впервые госпитализирована в ревматологическое отделение ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» в марте 2015 г. с жалобами на периодические (каждые 2–3 нед) эпизоды лихорадки, сыпи, периорбитального отека, артрита, боли в животе длительностью 10–20 дней. Больна практически с рождения, когда стали отмечаться эпизоды макулезной сыпи. С 3-месячного возраста – ежемесячные подъемы температуры до 39,6–40,4 °C продолжительностью 10 дней (в ряде случаев до 20 дней) со сливной макулезной и кольцевидной сыпью, миалгиями, артрагиями, конъюнктивитом, периорбитальной эритемой, значительным повышением уровня острофазовых маркеров (СОЭ, СРБ, α -глобулины, лейкоцитоз, анемия). Антитинуклеарный фактор, ревматоидный фактор, антитела к циклическому цетруллинированному пептиду отрицательные. По месту жительства установлен диагноз недифференцированного коллагеноза. В возрасте 1 года предпринималась попытка назначения нестероидных противовоспалительных препаратов, однако эффекта не получено. В последующем проводилась пульс-терапия метилпреднизолоном, на 2-м году жизни был назначен преднизолон в стартовой дозе 10 мг/сут, наблюдался выраженный эффект, исчезавший по мере снижения дозы. Плазмаферез ухудшал состояние. Выполнялись генетические анализы на ССЛ (молекулярно-генетическое исследование гена MEFV) и болезнь Гоше – мутаций не выявлено.

Во время госпитализации в ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» наблюдалось два приступа заболевания, сопровождавшихся фебрильной лихорадкой до 40,4 °C, сливной незудящей эритематозной сыпью с наличием кольце-

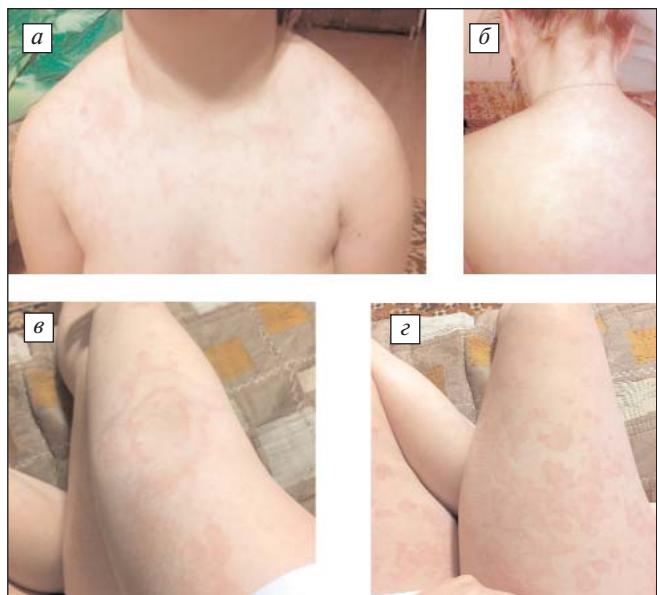


Рис. 1. Эритематозные кольцевидные высыпания у пациентки Н., 13 лет, с TRAPS (а – г)

Fig. 1. Erythematous annular rashed in patient N., aged 13 years, with TRAPS (a–d)

видных элементов на коже груди, спины, плеч, ягодиц (рис. 1), гиперемией конъюнктив, отечностью век (рис. 2). Лимфоаденопатии не отмечено. Боль в мышцах верхних конечностей при движении. Эпизоды артритов коленных суставов, выраженной боли в животе. В легких – везикулярное дыхание, хрипов нет. Тоны сердца звучные, ритмичные. Частота сердечных сокращений – 98 в минуту, артериальное давление – 95/45 мм рт. ст., частота дыхания – 24 в минуту. При пальпации живота выявлялась болезненность в правом подреберье и эпигастрии. Определялось увеличение печени (печень выступала на 5 см из-под края реберной дуги) во время приступов и нормализация ее размеров между атаками. Селезенка не пальпировалась. Отмечались боль (2 балла) и ограничение движений (1 балл) в обоих лучезапястных суставах, деформация и ограничение движений в коленных суставах. При обследовании во время приступов выявлена высокая лабораторная активность: СОЭ – 43 мм/ч, лейкоцитоз – 23,5 тыс., СРБ – 211 мг/л (норма <5 мг/л). Пульс-терапия глюкокортикоидами путем однократного внутривенного введения обрывала атаку. Состояние между атаками относительно удовлетворительное.

Выполнено молекулярно-генетическое исследование: методом прямого секвенирования проведен частичный анализ гена TNFRSF1A. Исследованы экзоны 2, 3, 4. В экзоне 3 выявлена однокарбонатная замена $c295T>C$ в гетерозиготном состоянии. Данное изменение приводит к замене аминокислоты в последовательности белка $pCys99Arg$ и описано в базе HGMD (The Human Gene Mutation Database) как патогенное (CM043874). Диагноз TRAPS подтвержден с высокой вероятностью.

Пациентка была включена в международное многоцентровое исследование



Рис. 2. Периорбитальный отек у той же пациентки (а, б)

Fig. 2. Periorbital edema in the same patient (a, b)

ние по применению канакинумаба при аутовоспалительных синдромах [12]. 25.02.2015 г. выполнена первая инъекция препарата. В дальнейшем введение канакинумаба осуществлялось амбулаторно в ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» в соответствии с требованиями протокола в дозе 150 мг 1 раз в 4 нед, что привело к купированию основных проявлений заболевания и снижению уровня лабораторной активности. До декабря 2015 г. симптомы заболевания отсутствовали. При попытке увеличить интервал между введениями препарата до 8 нед в декабре 2015 г. отмечены рецидив гипертермии, сыпи, высокой гуморальной активности, эпизоды диареи, тошноты, рвоты, боли в животе, в связи с чем интервал между введениями канакинумаба вновь был уменьшен до 1 раза в 4 нед, что привело к стабилизации состояния. В ноябре 2018 г. в связи с перерывом в лечении наблюдались повторный рецидив гипертермии, сыпи, боли в суставах, в том числе в височно-нижнечелюстном (не могла открыть рот), увеличение шейной группы лимфатических узлов, схваткообразная боль в животе, повышение СОЭ до 82 мм/ч, уровня СРБ до 310 мг/л (норма <0,5 мг/дл), лейкоцитоз до 19 тыс. (норма до 13,2 тыс.), снижение уровня Нb до 8,7 г/дл (норма 12,0–16,0 г/дл).

В связи с тяжестью состояния, лихорадочным синдромом был повторно проведен диагностический поиск. Выполнена компьютерная томография органов грудной клетки – патологии не выявлено. На фоне лейкемоидной реакции крови (метамиелоциты 1%; миелоциты 1%, бласты 1%) проведена трепанобиопсия костного мозга – злокачественного заболевания крови не обнаружено. На фоне нарастающей клиники «острого живота» в декабре 2018 г. выполнена экстренная лапаротомия – диагностированы перфорация поперечной ободочной кишки, распространенный серозно-фибринозный перитонит, массивный спаечный процесс в брюшной полости. Вход в брюшную полость был произведен с большими техническими трудностями. Петли тонкой и толстой кишки на всем протяжении были интимно сгнины между собой и с передней брюшной стенкой, а также с большим сальником, трудно дифференцировались, незначительно раздутьы до 2,5 см, перистальтика слабая. Печень равномерно укрыта плотным слоем («плащом») фибрина на всем протяжении с переходом на большой сальник, интимно припаяна к париетальной брюшине, здесь же обнаружено до 20 мл серозно-фибринозного выпота. Проведены ушивание перфорации кишки, ревизия, санация, дренирование брюшной полости.

Возобновление терапии канакинумабом с января 2019 г. привело к полному купированию клинических проявлений, абдоминальной симптоматики и нормализации СОЭ, уровня СРБ. При стационарном обследовании в августе 2019 г. клинических проявлений и лабораторной активности не отмечено: СОЭ – 19 мм/ч (по Вестерегену), Нb – 144 г/л, л. – 8,9 тыс., умеренное повышение уровня СРБ – 32 мг/л (норма 0–5,0 мг/л).

При дальнейшем наблюдении сохранялось удовлетворительное самочувствие, пациентка продолжила обучение в техникуме. Рецидивов гипертермии, сыпи не было, периодически беспокоила невыраженная боль в животе; СОЭ – 8 мм/ч, уровень СРБ – 6,3 мг/л (при норме до 5 мг/л).

Обсуждение. Представленный клинический случай демонстрирует сочетание классических проявлений TRAPS (лихорадка, сыпь, периорбитальный отек, артрит, повышение уровня острофазовых маркеров воспаления) с выраженным

абдоминальными проявлениями во время приступов и формированием тяжелой спаечной болезни с последующим развитием прободения кишки, потребовавшим экстренного хирургического вмешательства. Развитию ургентного обострения способствовали длительная персистенция воспалительных атак до начала терапии, нарушение режима введения и ИЛ1.

Проявления со стороны ЖКТ при некоторых АВЗ являются неотъемлемой частью клинической картины и критерием диагноза, нередко служат поводом для консультации абдоминальных хирургов с последующим выполнением операции, не всегда оправданной [13–16]. Известно, что острая абдоминальная боль (ОАБ) в 7–10% случаев является причиной поступления пациента в хирургический стационар и стоит на 2-м месте после болевого синдрома конечностей [13, 16]. Менее часто (в случае умеренно выраженных по тяжести и распространенности нарушений) – это повод для амбулаторного посещения врача. Причины боли в животе многообразны и включают в себя заболевания кишечника, в том числе воспалительные заболевания кишечника (ВЗК), гепатобилиарного тракта, ретроперитонеального пространства (почек, аорты, пищевода и др.), мочеполовой системы (13–40% случаев), непроходимость кишечника (7–10%), острый аппендицит (1,3–28%), острый дивертикулит (3–12%) [13] и другие состояния, к которым относятся мАВЗ. У 18–36% пациентов боль является недифференцированной и служит одной из основных причин поступления в хирургический стационар. В 25% случаев проводится необоснованная аппендектомия [13, 16]. У 20–40% пациентов с ОАБ не удается точно установить диагноз [13–18]. Верификация причин ОАБ требует привлечения разных специалистов: терапевтов, гастроэнтерологов, урологов, гинекологов, абдоминальных и сосудистых хирургов и др. Для правильной диагностики имеет значение тщательно собранный анамнез: наличие других проявлений, этническая принадлежность, возраст начала и длительность симптомов, психоневрологическая симптоматика (депрессия).

ССЛ – яркий пример заболевания, основным признаком которого является ОАБ (у 95% пациентов), обусловливающая частые госпитализации в хирургический стационар [13, 19–21]. ОАБ при ССЛ входит в перечень классификационных и диагностических критериев [22–24]. Атаки при ССЛ отличаются разнообразием тяжести и длительности. Почти у половины больных необоснованно выполняются лапаротомия и аппендектомия, нередко развивается спаечная болезнь [13, 20, 25, 26]. Некоторые авторы даже выделяют характерные черты, позволяющие дифференцировать ОАБ при ССЛ от острой аппендицита, при котором наблюдаются более высокие уровни микроальбуминурии и β_2 -микроглобулина в моче, а также прокальцитонина [13, 27, 28]. В диагностике ССЛ помогает УЗИ, при котором определяется значительное увеличение селезенки (>11 см), имеющее высокую специфичность для острой атаки ССЛ [13, 29], как и лимфоаденит и перитонит в острый период. В исследовании S. Masatlioglu и соавт. [26] приведены данные о 100 турецких пациентах с ОАБ, которые были обследованы на мутации в гене ССЛ, при этом ССЛ диагностирована в 2% случаев. Были выделены особенности ОАБ при ССЛ, в том числе короткая продолжительность атак (до 72 ч) и их спонтанное прекращение, хотя у части пациентов с ССЛ наблюдается нетипичное течение заболевания с длительными эпизодами боли, что затрудняет диагностику. У пациентов с

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ / CLINICAL OBSERVATIONS

TRAPS ОАБ отмечается реже, но она более продолжительная (иногда до 3 нед). При HIDS/MKD ЖКТ-симптомы (рвота, диарея, спленомегалия) входят в классификационные критерии [22]. Однако следует учитывать, что гастроинтестинальные симптомы при мАВЗ иногда связаны с развивающимся амилоидозом и другими осложнениями.

Хотя абдоминальная боль часто встречается у пациентов с TRAPS и является одним из важных его признаков (см. таблицу), в критерии заболевания она не включена [1, 22]. Тем не менее, как показывают наше и другие наблюдения, данный симптом требует тщательного контроля ввиду развития серьезных осложнений. Имеются единичные публикации, демонстрирующие значение абдоминальной симптоматики для установления диагноза. Так, израильские авторы диагностировали TRAPS у 30-летнего мужчины-еврея, в течение 20 лет страдавшего приступами лихорадки, абдоминальной боли в сочетании с наличием острофазовых маркеров воспаления, перенесшего неоднократные оперативные вмешательства (перитонит, множественные спайки в кишечнике) [30]. Отсутствие мутации в гене *MEFV*, ответа на колхицин, появление в течение болезни таких признаков, как мигрирующая эритема, периорбитальный отек и конъюнктивит, а также выявление мутации в гене *TNFRSF1A*, позволили только через два десятилетия окончательно установить диагноз и назначить таргетную терапию канакинумабом с выраженным положительным ответом. На основе полученного практического опыта были выделены призна-

ки, позволяющие заподозрить и дифференцировать TRAPS от ССЛ: *течение атак более 7 дней, преобладание артрапий над артритом, мигрирующая эритема, глазная симптоматика, резистентность к колхицину*, что необходимо учитывать при сборе анамнеза и динамическом наблюдении за пациентами [30].

Известно, что вовлечение ЖКТ может быть частью клинической симптоматики и при других редких мАВЗ. К ним относятся *TNFRSF1A*-ассоциированный периодический синдром, энтероколит, обусловленный мутациями генов ИЛ10 и α - и β -цепей рецептора к ИЛ10 (IL-10RA и IL10-RB), *NLRC4*-ассоциированный аутовоспалительный синдром, синдромы DADA2, APLAID и PLAID, вызванные другими редкими мутациями [3, 31, 32]. Очень важным является также своевременное распознавание и более часто встречающихся в практике ревматолога заболеваний, таких как ВЗК [10, 13], болезнь Бехчета, которые также могут рассматриваться как представители АВЗ мультифакторной природы [33].

Таким образом, у пациентов с тяжелыми гастроинтестинальными проявлениями во время приступов необходимо включать в круг дифференцируемых состояний не только ССЛ, но и другие АВЗ, в том числе TRAPS. Своевременное назначение таргетной терапии, четкое соблюдение дозы и интервалов между введениями препарата, тщательный мониторинг позволят предотвратить серьезные осложнения со стороны ЖКТ и провести их своевременную коррекцию.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Kastner DL, Aksentuevich I, Goldbach-Mansky R. Autoinflammatory disease reloaded: a clinical perspective. *Cell*. 2010 Mar 19;140(6):784-90. doi: 10.1016/j.cell.2010.03.002.
- Masters SL, Simon A, Aksentuevich I, Kastner DL. Horror autoinflammaticus: the molecular pathophysiology of autoinflammatory disease. *Annu Rev Immunol*. 2009;27: 621-68. doi: 10.1146/annurev.immunol.25.022106.141627.
- Hashkes PJ, Laxer RM, Simon A. Textbook of autoinflammation. Springer; 2019.
- Efthimiou P, Editor. Auto-Inflammatory Syndromes. Pathophysiology, diagnosis and management. Springer; 2019.
- 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.)].
- Кузьмина НН, Салугина СО, Федоров ЕС. Аутовоспалительные заболевания и синдромы у детей. Москва: ИМА-ПРЕСС; 2012. [Kuz'mina NN, Salugina SO, Fedorov ES. *Autovospalitel'nye zabolевaniya i sindromy u detei* [Auto-inflammatory diseases and syndromes in children]. Moscow: IMA-PRESS; 2012].
- Federici S, Martini A, Gattorno M. The central role of anti-IL-1 blockade in the treatment of monogenic and multi-factorial autoinflammatory diseases. *Front Immunol*. 2018;378:1908-19.
- 2013 Oct 31;4:351. doi: 10.3389/fimmu.2013.00351.
- Petty R, Laxer R, Lindsley C, Wedderburn L. Textbook of pediatric rheumatology. 7th ed. Philadelphia: Elsevier; 2015.
- Ozen S, Kuemmerle-Deschner JB, Cimaz R, et al. International Retrospective Chart Review of Treatment Patterns in Severe Familial Mediterranean Fever, Tumor Necrosis Factor Receptor-Associated Periodic Syndrome, and Mevalonate Kinase Deficiency/Hyperimmunoglobulinemia D Syndrome. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2017 Apr;69(4):578-86. doi: 10.1002/acr.23120. Epub 2017 Mar 3.
- 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.
- Lachmann HJ, Papa R, Gerhold K, et al. 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.
- Benedetti F, Gattorno M, Anton J, et al. Canakinumab for the treatment of autoinflammatory recurrent fever syndromes. *N Engl J Med* 2018;378:1908-19.
13. Maconi G, Obici L, Carmagnola S, Guzzetti S. Autoinflammatory diseases as a cause of acute abdominal pain in the emergency department. *Clin Exp Rheumatol*. Jan-Feb 2018;36 Suppl 110(1):39-43. Epub 2018 May 3.
- Brewer BJ, Golden GT, Hitch DC, et al. Abdominal pain. An analysis of 1000 consecutive cases in a University Hospital emergency room. *Am J Surg*. 1976 Feb;131(2): 219-23. doi: 10.1016/0002-9610(76)90101-x.
15. Graff L, Robinson D. Abdominal pain and emergency department evaluation. *Emerg Med Clin North Am*. 2001 Feb;19(1):123-36. doi: 10.1016/s0733-8627(05)70171-1.
16. Hawthorn I. Abdominal pain as a cause of acute admission to hospital. *J R Coll Surg Edinb*. 1992 Dec;37(6):389-93.
17. Caporale N, Morselli-Labate AM, Nardi E, et al. Acute abdominal pain in the emergency department of a university hospital in Italy. *United European Gastroenterol J*. 2016 Apr;4(2):297-304. doi: 10.1177/2050640615606012. Epub 2015 Sep 24.
18. Lameris W, van Randen A, van Es HW, et al. Imaging strategies for detection of urgent conditions in patients with acute abdominal pain: diagnostic accuracy study. *BMJ*. 2009 Jun 26;338:b2431. doi: 10.1136/bmj.b2431..
19. Berkun Y, Ben-Chetrit E, Klar A. Peritoneal adhesions and intestinal obstructions in patients with familial Mediterranean fever – are they more frequent? *Semin*

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ / CLINICAL OBSERVATIONS

- Arthritis Rheum.* 2007 Apr;36(5):316-21. doi: 10.1016/j.semarthrit.2006.11.002. Epub 2007 Jan 22.
20. Kasipoglu T, Cansu DU, Korkmaz C. Frequency of abdominal surgery in patients with familial Mediterranean fever. *Intern Med.* 2009;48(7):523-6. doi: 10.2169/internmed.48.1602. Epub 2009 Apr 1.
21. Федоров ЕС, Салугина СО. Семейная средиземноморская лихорадка (периодическая болезнь): история или реальная проблема. Современная ревматология. 2018;12(3):61-9. [Fedorov ES, Salugina SO. Familial Mediterranean fever (periodic disease): history or a real problem. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal.* 2018;12(3):61-9. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2018-3-61-69
22. Federici S, Vanoni F, Ben-Chetrit E, et al. An International Delphi Survey for the Definition of New Classification Criteria for Familial Mediterranean Fever, Mevalonate Kinase Deficiency, TNF Receptor-associated Periodic Fever Syndromes, and Cryopyrin-associated Periodic Syndrome. *J Rheumatol.* 2019 Apr;46(4):429-36. doi: 10.3899/jrheum.180056. Epub 2018 Nov 1.
23. Yalcinkaya F, Ozen S, Ozcakar ZB, et al. A new set of criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever in childhood. *Rheumatology (Oxford).* 2009 Apr;48(4):395-8. doi: 10.1093/rheumatology/ken509. Epub 2009 Feb 4.
24. Sohar E, Gafni J. Tel Hashomer criteria for diagnosis of FMF. First International Conferences on FMF. London and Tel Aviv: Freund Publishing House; 1997. 207 p.
25. Kisacik B, Karabacak I, Erol MF, et al. Is familial Mediterranean fever (FMF) common in patients with negative appendectomy? *Mod Rheumatol.* 2013 Mar;23(2):330-3. doi: 10.1007/s10165-012-0688-8. Epub 2012 Jun 30.
26. Masatlioglu S, Dulundu E, Gogus F, et al. The frequency of familial Mediterranean fever in an emergency unit. *Clin Exp Rheumatol.* Jul-Aug 2011;29(4 Suppl 67): S44-6. Epub 2011 Sep 27.
27. Ugan Y, Korkmaz H, Dogru A, et al. The significance of urinary beta-2 microglobulin level for differential diagnosis of familial Mediterranean fever and acute appendicitis. *Clin Rheumatol.* 2016 Jul;35(7):1669-72. doi: 10.1007/s10067-016-3211-3. Epub 2016 Feb 13.
28. Kisacik B, Kalyoncu U, Erol MF, et al. Accurate diagnosis of acute abdomen in FMF and acute appendicitis patients: how can we use procalcitonin? *Clin Rheumatol.* 2007 Dec;26(12):2059-62. doi: 10.1007/s10067-007-0617-y. Epub 2007 Apr 6.
29. Ornek A, Kurucay M, Henning BF, et al. Sonographic assessment of spleen size in Turkish migrants with Familial Mediterranean fever in Germany. *J Ultrasound Med.* 2014 Nov;33(11):1991-7. doi: 10.7863/ultra.33.11.1991.
30. Arad U, Niv E, Caspi D, Elkayam O. «Trap» the diagnosis: a man with recurrent episodes of febrile peritonitis, not just familial Mediterranean fever. *Isr Med Assoc J.* 2012 Apr;14(4):229-31.
31. Федоров ЕС, Салугина СО, Кузьмина НН. Развитие учения об аутовоспалительных заболеваниях в XXI веке. Научно-практическая ревматология 2018; 56(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* 2018;56(4):5-18. (In Russ.)].
32. Romberg N, Al Moussawi K, Nelson-Williams C, et al. Mutation of NLRC4 causes a syndrome of enterocolitis and autoinflammation. *Nat Genet.* 2014 Oct;46(10):1135-39. doi: 10.1038/ng.3066. Epub 2014 Sep 14.
33. Голоева РГ, Александрова ЗС, Лисицына ТА и др. Поражение кишечника при болезни Бехчета. Терапевтический архив. 2019;(5):111-19. [Goloeva RG, Alekberova ZS, Lisitsyna TA, et al. The defeat of the intestine in behcet's disease. *Terapevticheskii arkhiv.* 2019;(5):111-19. (In Russ.)].

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

29.05.2020/15.07.2020/18.07.2020

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.

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

Федоров Е.С. <https://orcid.org/0000-0003-2671-1655>

Вольф Н.Г. <https://orcid.org/0000-0003-0143-1155>

Опыт применения секукинумаба у больных аксиальным псoriатическим артритом

Губарь Е.Е., Корсакова Ю.Л., Логинова Е.Ю., Коротаева Т.В.

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

Поражение осевого скелета наблюдается у 25–70% больных псoriатическим артритом (ПсА). Сpondилит нередко протекает субклинически, что со временем приводит к серьезным структурным и функциональным нарушениям. По современным данным, вовлечение осевого скелета при ПсА характеризуется более тяжелым течением заболевания: у таких пациентов наблюдаются большая тяжесть периферического артрита, энthesита и дактилиты, псoriаза кожи и ногтей, выше уровень СРБ, хуже функциональный статус. Кроме того, заболевание протекает тяжелее по субъективной оценке пациентов, о чем свидетельствуют данные опросников. Синтетические базисные противовоспалительные препараты, применяемые для терапии периферического ПсА, не рекомендованы при аксиальном поражении. Пациентам с псoriатическим спондилитом, в случае неэффективности нестероидных противовоспалительных препаратов, необходимо сразу назначать генно-инженерные биологические препараты – ингибиторы фактора некроза опухоли α или интерлейкина 17А (иИЛ17А).

Приведено два клинических наблюдения, демонстрирующих успешное применение ингибитора ИЛ17А секукинумаба (СЕК) у пациентов с аксиальным ПсА (аксПсА). Учитывая положительный опыт использования СЕК в реальной клинической практике, представляется обоснованным его назначение пациентам на более ранних стадиях аксПсА.

Ключевые слова: аксиальный псoriатический артрит; секукинумаб (Козентикс).

Контакты: Елена Ефимовна Губарь; gubarelena@yandex.ru

Для ссылки: Губарь ЕЕ, Корсакова ЮЛ, Логинова ЕЮ, Коротаева ТВ. Опыт применения секукинумаба у больных аксиальным псoriатическим артритом. Современная ревматология. 2020;14(4):150–156. DOI: 10.14412/1996-7012-2020-4-150-156

Experience in using secukinumab in patients with axial psoriatic arthritis Gubar E.E., Korsakova Yu.L., Loginova E.Yu., Korotaeva T.V.

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

Axial skeletal injury is observed in 25–70% of patients with psoriatic arthritis (PsA). Spondylitis frequently occurs subclinically, which leads to serious structural and functional disorders over time. An update shows that axial skeleton involvement in PsA is characterized by a more severe clinical course: these patients are observed to have a greater severity of peripheral arthritis, enthesitis, and dactylitis, skin and nail psoriasis, a higher CRP level, and worse functional status. In addition, the disease is more severe according to the patients' subjective assessment, as evidenced by questionnaires. Synthetic disease-modifying antirheumatic drugs used to treat peripheral PsA are not recommended for axial injury. When nonsteroidal anti-inflammatory drugs are ineffective, biological drugs (tumor necrosis factor- α inhibitors or interleukin-17A (IL-17A) inhibitors) should be prescribed immediately to patients with psoriatic spondylitis.

The paper describes two clinical cases demonstrating the successful use of the IL-17A inhibitor secukinumab (SEC) in patients with axial PsA (axPsA). Given the positive experience with SEC in real clinical practice, it seems reasonable to prescribe it to patients at earlier stages of axPsA.

Keywords: axial psoriatic arthritis; secukinumab (Cosentyx).

Contact: Elena Efimovna Gubar; gubarelena@yandex.ru

For reference: Gubar EE, Korsakova YuL, Loginova EYu, Korotaeva TV. Experience in using secukinumab in patients with axial psoriatic arthritis. Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal. 2020;14(4):150–156. DOI: 10.14412/1996-7012-2020-4-150-156

Псoriатический артрит (ПсА) – хроническое иммуно-воспалительное заболевание опорно-двигательного аппарата, ассоциированное с псoriазом и характеризующееся поражением суставов, позвоночника и энthesисов. Клинические проявления ПсА многообразны. Периферический артрит, энthesит, дактилит и спондилит могут наблюдаться у больных ПсА как изолированно, так и в различных сочетаниях [1]. ПсА – потенциально тяжелое инвалидизирующее заболевание: уже в течение первых 2 лет после его начала у половины пациентов выявляются структурные повреждения и функциональные нарушения [2].

Вовлечение осевого скелета наблюдается у 25–70% больных ПсА, при этом изолированное аксиальное поражение, без периферического артрита, встречается крайне редко (не более чем в 5% случаев) [3]. Диагностика аксиального поражения основана на наличии у пациента воспалительной боли в спине (ВБС), ограничения подвижности позвоночника, а также на данных визуализации аксиальных структур: крестцово-подвздошных суставов (КПС), шейного и поясничного отделов позвоночника. Целенаправленному выявлению ВБС у больных ПсА помогает обнаружение таких признаков, как боль в спине/шее, возникшая по-

степенно в возрасте до 40 лет, ночная боль с улучшением после пробуждения и снижением интенсивности после физических упражнений, но не в покое (критерии Assessment of SpondyloArthritis International Society, ASAS) [4].

Однако при ПсА ВБС обычно не столь выраженная, как при анкилозирующем спондилите (АС), и более чем в половине случаев может носить непостоянный, эпизодический характер [5]. Вместе с тем у 25–30% больных ПсА с поражением осевого скелета ВБС может отсутствовать на протяжении всего заболевания [6, 7], поэтому существенная роль в диагностике аксиального ПсА (аксПсА) должна принадлежать инструментальным методам визуализации – рентгенографии и магнитно-резонансной томографии (МРТ).

Малосимптомное течение поражения позвоночника у больных ПсА со временем способно приводить к серьезным структурным и функциональным нарушениям. Так, рентгенологические изменения в шейном отделе позвоночника выявляются при ПсА очень часто (у 70–75% больных). Спондилит шейного отдела нередко протекает субклинически [8], в результате чего у половины больных ПсА наблюдается выраженное уменьшение шейной ротации (<45°).

По современным данным, вовлечение осевого скелета при ПсА сопровождается более тяжелым течением заболевания в целом [9]. У этих больных наблюдается большая тяжесть периферического артрита, энзезита и дактилита, псориаза кожи и ногтей, выше уровень СРБ. Кроме того, заболевание протекает тяжелее по субъективной оценке пациентов, на что указывают результаты опросников [9].

В последние годы в мировом ревматологическом сообществе вопросам поражения осевого скелета при ПсА придается особое значение. Это связано в первую очередь с изменениями парадигмы лечения ПсА: при периферическом и аксиальном вариантах заболевания используются разные терапевтические тактики. Синтетические базисные противовоспалительные препараты (сБПВП), применяемые в терапии периферического ПсА, не рекомендованы для лечения аксиального поражения [10]. При псориатическом спондилите, в случае неэффективности нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), необходимо сразу назначать генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) – ингибиторы фактора некроза опухоли α (иФНО α) или интерлейкина 17А (иИЛ17А) [10]. Все эти данные свидетельствуют о важности ранней диагностики аксиального поражения и своевременного назначения ГИБП.

Приводим два клинических наблюдения успешного применения иИЛ17А при аксПсА.

Клиническое наблюдение 1

Больной Ф., 30 лет, житель Волгограда, обратился в консультативно-диагностический центр ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» в июне 2016 г. с жалобами на боль и припухлость правого голеностопного, II–III правых пястно-фаланговых суставов, I левого плюснефалангового сустава (ПлФС), боль в правом тазобедренном суставе, пятках, боль воспалительного характера во всех отделах позвоночника, утреннюю скованность в спине до 2,5 ч.

Из анамнеза известно, что пациент страдает псориазом в течение 5 лет, псориаз имеется и у матери больного. Длительность артрита – 1 год 4 мес. Заболевание началось с боли в области пяток, в течение месяца присоединились боль в

тазобедренном суставе, периодическая боль в шейном отделе позвоночника, в дальнейшем появились ВБС (в грудном и пояснично-крестцовом отделах позвоночника), артрит голеностопного сустава, отдельных суставов кистей и стоп.

К ревматологу обратился впервые. Ранее самостоятельно принимал диклофенак 150 мг/сут, нимесулид 200 мг/сут, наблюдался временный и неполный эффект. Суставной статус: асимметричный полиартрит, число болезненных суставов (ЧБС) – 8, число припухших суставов (ЧПС) – 5, болезнены и ограничены движения в правом тазобедренном суставе, расстояние между лодыжками – 100 см, LEI (Leeds Enthesitis Index) – 3, дактилитов нет, ротация шейного отдела позвоночника – 45/60°, расстояние подбородок-грудина – 2 см; ограничение подвижности позвоночника по BASMI (Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index) – 1 балл. У больного выявлен тяжелый псориаз: BSA (Body Surface Area) – 11%, PASI (Psoriasis Area Severity Index) – 15,6, число пораженных ногтей (ЧПН) кистей – 2, стоп – 4.

СОЭ – 60 мм/ч, уровень СРБ – 22,8 мг/л, HLA-B27 не обнаружен. Наблюдалась высокая активность заболевания по всем исследуемым индексам: BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) – 7,7; ASDAS-СРБ (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score по уровню СРБ) – 5,2; DAPSA (Disease Activity in Psoriatic Arthritis) – 29,38; DAS – 3,9. При рентгенографии таза был выявлен двусторонний сакроилит (СИ) II стадии по Kellgren, при МРТ – двусторонний активный СИ, более выраженный слева, а также признаки двустороннего хронического СИ. Рентгенография шейного отдела позвоночника: сужены щели дугоотростчатых суставов. При рентгенографии кистей и дистальных отделов стоп деструктивных изменений и остеопролиферации не обнаружено.

Был установлен диагноз: псориатический спондилит, HLA-B27-неассоциированный, двусторонний СИ II стадии по Kellgren, двусторонний активный СИ по данным МРТ, поражение всех отделов позвоночника, правосторонний коксит, периферический полиартрит, рентгенологическая стадия II, энзезит пятничных областей, активность высокая, функциональный класс (ФК) II (M07.2). Бляшечный псориаз, тяжелое течение, псориатическая ониходистрофия.

С учетом полиартрита, тяжелого псориаза был назначен метотрексат (МТ) подкожно с быстрым повышением дозы до 20 мг/нед; пациент также принимал эторикоксив 90 мг/сут. Поскольку сБПВП неэффективны при аксиальном поражении [10], пациенту было показано безотлагательное лечение ГИБП – иФНО α или иИЛ17А. В настоящее время при тяжелом псориазе предпочтение отдается иИЛ17 [10].

Но ГИБП на тот момент назначен не был. Через 3 мес после начала терапии отмечено уменьшение тяжести периферического артрита (ЧПС снизилось с 5 до 2) и острофазовых показателей воспаления (СОЭ уменьшилась с 60 до 32 мм/ч, уровень СРБ – с 22,8 до 4,7 мг/л). Однако сохранилась выраженная боль воспалительного характера во всех отделах позвоночника, ограничение ротации в шейном отделе до 45°, высокая активность по BASDAI – 6,7. К 6-му месяцу наблюдения – дальнейшая отрицательная динамика симптоматики спондилита (BASDAI – 8,1) и псориаза (BSA – 30, PASI – 18,1).

В мае 2017 г. пациент был включен в клиническое исследование по сравнительной оценке эффективности двух препаратов адалимумаба (АДА) – Хумири и Далибры. АДА применялся в виде монотерапии, МТ был предварительно отменен из-за стойкого повышения уровня трансаминаз. После 3-го вве-

дения препарата отмечалось значительное улучшение: уменьшилась выраженность ВБС, периферического артрита, достигнута низкая активность по BASDAI (3,8) и DAPSA (10,4), сократилась площадь псoriатических высыпаний (BSA – 8, PASI – 1,6), нормализовались СОЭ и уровень СРБ. Однако 30.06 2017 г., на следующий день после 4-го введения АДА, у больного возник *herpes zoster* с локализацией на коже правой руки в области плеча, предплечья и кисти. АДА был отменен, после чего через 3 мес у больного вновь развилось выраженное обострение спондилита, полиартрита и псoriаза.

После купирования *herpes zoster*, ввиду организационных причин, «переключение» на другой ГИБП своевременно не было проведено, поскольку в тот период возможности такой терапии были ограничены. И в декабре 2017 г. пациент был включен в клиническое исследование по оценке эффективности и безопасности апремиласта. К сожалению, в данном случае апремиласт оказался неэффективным в отношении как спондилита, так и полиартрита, энзезита и псoriаза. Через 3,5 мес после назначения этого препарата был отменен. Согласно современным международным рекомендациям, апремиласт не показан пациентам с активным спондилитом и может быть использован только при более легком течении ПсА, например при олигоартрите [11].

В этот период у пациента усилилась ВБС во всех отделах позвоночника, появилась боль в области передней грудной стенки. Наблюдалось прогрессирование функциональной недостаточности: расстояние козелок-стена – 29 см, ротация шеи – 30°, экскурсия грудной клетки – 3 см, тест Шобера – 2 см, боковое сгибание в поясничном отделе – 9 см, расстояние между лодыжками – 80 см. Отмечалось ухудшение подвижности позвоночника и функции тазобедренных суставов по BASMI (динамика – от 1 до 5 баллов). У пациента был полиартрит, энзезит (LEI – 2), дактилит II пальца кисти и III и IV пальцев обеих стоп, повышение острофазовых показателей воспаления (СОЭ – 40 мм/ч, уровень СРБ – 102,2 мг/л), высокая активность спондилита и артрита по индексам BASDAI (6,3) и DAPSA (40,82). При УЗИ подтвержден правосторонний коксит, при МРТ – остеит в области рукоятки и тела грудины. При рентгенографии шейного отдела позвоночника определялась отрицательная динамика: частичное обызвествление передней продольной связки в области угла C_7 (рис. 1).

С апреля 2018 г. в качестве ГИБП второй линии был назначен препарат с другим механизмом действия – иИЛ17А секукинумаб (СЕК), – который использовали в дозе 300 мг, поскольку у пациента имелся тяжелый псoriаз, а также в связи с тем, что СЕК был применен после иФНО α . Препарат вводился по стандартной схеме: в период индукции (недели 0–1–2–3) – 1 раз в неделю с последующим ежемесячным введением поддерживающей дозы, начиная с 4-й недели. Так как



Рис. 1. Рентгенограмма шейного отдела позвоночника больного Ф. Физиологический лордоз выпрямлен. Заострены задние углы тел C_{V-VII} . Определяется частичное обызвествление передней продольной связки в области угла C_7 (стрелка)

Fig. 1. Cervical spinal radiograph in patient F. Physiological lordosis is straightened. The rear corners C_{V-VII} of the bodies are sharp. Partial calcification of the anterior longitudinal ligament is detectable in the area of the C_7 corners (arrow)

у пациента был выявлен жировой гепатоз, в анамнезе отмечалось повышение уровня трансаминаз, терапия МТ не возобновлялась. СЕК применяли в режиме монотерапии. Наблюдалась высокая эффективность препарата и быстрый ответ на терапию: уже после 1-й инъекции СЕК уменьшилась ВБС. Быстрый ответ на терапию у нашего пациента совпадает с данными рандомизированных контролируемых исследований [12]. Через месяц после начала терапии СЕК (достижение насыщающей дозы) зафиксировано дальнейшее улучшение: уменьшилась выраженная периферический артрита, купировался артрит правого тазобедренного сустава (по данным УЗИ), практически прекратилась ВБС, снизилась потребность в приеме НПВП, увеличился объем движений в позвоночнике и тазобедренных суставах (ротация шеи – 45–50°, экскурсия грудной клетки – 4 см, тест Шобера – 3,5 см, боковое сгибание в поясничном отделе – 10 см, расстояние между лодыжками – 100 см; индекс BASMI – 3 балла), регрессировали энзезит и дактилит, нормализовались лабораторные показатели (СОЭ – 7 мм/ч, уровень СРБ – 1,8 мг/л), BASDAI снизился с 6,3 до 3,0, DAPSA – с 40,82 до 12,8

(что соответствует низкой активности заболевания).

Несмотря на высокую эффективность СЕК в отношении спондилита, артрита и энзезита, у больного сохранялся распространенный бляшечный псoriаз (BSA – 10%), но уменьшилась его тяжесть (PASI снизился с 10,8 до 4,8). Пациент продолжал лечение СЕК в течение 1 года 8 мес. За это время не наблюдалось неблагоприятных реакций, в том числе обострения *herpes zoster*. Следует подчеркнуть, что лечение ингибиторами ИЛ сопровождается меньшим риском развития серьезных инфекций по сравнению с терапией иФНО α [13].

Клиническое наблюдение 2

Больной П., 35 лет, житель Москвы, был госпитализирован в ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» в феврале 2016 г. с жалобами на боль воспалительного характера и выраженное ограничение движений в шейном и грудном отделах позвоночника, боль в коленных и тазобедренных суставах, припухлость V пальца левой стопы.

Из анамнеза известно, что пациент страдает псoriазом на протяжении 16 лет. В течение 5 лет – постепенное нарастание ограничения движений в шейном отделе позвоночника, чему пациент в начале заболевания не придавал значения. В последние 3 года появилась ВБС в грудном и шейном отделах позвоночника, эпизодическая, сопровождающаяся выраженной утренней скованностью.

В 2014 г. обратился к ревматологу по месту жительства, был диагностирован АС, назначен нимесулид 200 мг/сут. Применялись и другие НПВП (диклофенак 150 мг/сут, эторикоксиб 90 мг/сут), однако эффект был недостаточным.

Суставной статус при поступлении: выраженный шейно-грудной кифоз, расстояние козелок-стена – 29 см, ротация в шейном отделе позвоночника – 20°, экскурсии грудной клетки – 1 см, расстояние между лодыжками – 90 см (остальные позвоночные индексы без изменений), BASMI – 3 балла; артрит коленных, правого голеностопного сустава и IV ПлФС слева, ограниченны и болезнены движения в тазобедренных суставах (ЧБС – 8, ЧПС – 4), дактилит V пальца левой стопы. Выявлены распространенный бляшечный псориаз в прогрессирующей стадии (BSA – 28%, PASI – 20,2), псориатическая ониходистрофия (ЧПН – 10). Общая оценка заболевания пациентом (ОЗП) по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) – 49 мм, оценка боли (ОБ) по ВАШ – 48 мм, общая оценка активности заболевания врачом по ВАШ – 54 мм. Значения BASDAI (5,8) и ASDAS-СРБ (3,5) соответствовали высокой активности спондилита, DAPSA (24,73) – умеренной активности артрита; СОЭ – 57 мм/ч, уровень СРБ – 30,3 мг/л, HLA-B27 не обнаружен.

По данным рентгенографии таза – подозрение на левосторонний СИ I стадии по Kellgren (рис. 2). При рентгенографии шейного отдела позвоночника отмечалось сужение всех дугоотростчатых суставов, нельзя исключить их частичный анкилоз, обильное задней продольной связки в области С_{v-vi}, выраженный осеопороз позвонков (рис. 3). По данным УЗИ – правосторонний коксит.

На основании анамнеза, осмотра и проведенного обследования был установлен диагноз: псориатический спондилит, HLA-B27-неассоциированный, с поражением шейного и грудного отделов позвоночника, левосторонний СИ I стадии по Kellgren, полиартрит, двусторонний коксит, дактилит, активность высокая. ФК II. Бляшечный псориаз, распространенная форма, прогрессирующая стадия, псориатическая ониходистрофия.

Примечательно, что из-за выраженного нарушения осанки (шейно-грудной кифоз) и неправильной интерпретации изменений КПС (которые расценивались как признаки двустороннего СИ II стадии по Kellgren) исходно у пациента ошибочно был диагностирован АС. В данном случае этот диагноз не-правомочен в связи как с отсутствием СИ, соответствующего модифицированным Нью-Йоркским критериям (двусторонний СИ >II стадии, односторонний >III стадии), так с наличием характерных для АС особенностей поражения осевого скелета: дебют спондилита с шейного отдела, эпизодический (непостоянный) характер ВБС, непродвинутая стадия СИ. Эти признаки, а также отсутствие антигена HLA-B27 нетипичны для АС.

Как уже отмечалось, при аксиальном поражении применение сБПВП не показано [11], и пациентам с активным АС и спондилитом при неэффективности НПВП сразу назначают ГИБП. Еще раз следует подчеркнуть, что при тяжелом пора-



Рис. 2. Рентгенограмма таза больного П. Левосторонний СИ I стадии по Kellgren: щели КПС неравномерной ширины, суставные поверхности неровные, субхондральный остеосклероз не выявляется. Двусторонний коксит: щели тазобедренных суставов незначительно равномерно сужены. Периостит в области седалищных костей и крыльев подвздошных костей

Fig. 2. Pelvic radiograph in patient P. Kellgren stage I left sacroiliitis: the sacroiliac joint slits are of unequal width; the articular surfaces are uneven; subchondral osteosclerosis is not detected. Bilateral coxitis: the hip joint slits are slightly evenly narrowed. Periostitis is present in the region of the sciatic bones and the wings of the ilium

жении кожи (как у нашего пациента) и ИЛ17 эффективнее иФНО α [14], поэтому в соответствии с рекомендациями EULAR (European League Against Rheumatism) 2019 г. СЕК назначается в качестве терапии первой линии [11].

Но в 2016 г. при аксиальных формах АС заимствовались методы терапии, разработанные группой ASAS для аксиального спондилоартрита, в качестве первой линии терапии применялись иФНО α . В стационаре пациенту была инициирована терапия АДА 40 мг, подкожно – 1 раз в 2 нед. Одновременно был назначен МТ подкожно, с повышением дозы с 10 до 15 мг/нед (спустя 6 мес МТ был отменен в связи с планируемой беременностью у супруги пациента). После 3 мес лечения АДА уменьшились ВБС и выраженность периферического артрита, дактилит и коксит были купированы, индекс BASDAI снизился с 5,8 до 3,8, однако сохранялись псориаз средней степени тяжести (BSA – 9, PASI – 7,3) и ониходистрофия. На 4-м месяце терапии у пациента развился гнойный гайморит, по поводу которого проводилось лечение антибиотиками с хорошим эффектом. В этот период терапия АДА была прервана на 4 нед. Через 7 мес после назначения АДА отмечалось «кускоэзание» эффекта препарата, после 9 мес терапии АДА был заменен на другой иФНО α – голимумаб 50 мг, который вводился подкожно, 1 раз в 4 нед. Больной получал его в виде монотерапии в течение года (с ноября 2016 г. по ноябрь 2017 г.). Препарат эффективно подавлял периферический артрит, но был менее эффективен в отношении спондилита (ВБС сохранялась, ОБ по чистовой рейтинговой шкале, ЧРШ – 5). На фоне лечения голимумабом уменьшилась площадь поражения кожи (BSA – 5,5), но ухудшилось состояние ногтей (ЧПН – 15). Сохранялась потребность в НПВП. Голимумаб был отменен через год в связи с потерей эффекта.

В декабре 2017 г. в качестве ГИБП третьей линии терапии был назначен иИЛ17А СЕК в дозе 300 мг подкожно, по общепринятой схеме (с периодом индукции). У данного пациента доза 300 мг применялась в связи с неадекватным ответом на терапию иФНО α и наличием псориаза средней степени тяжести. СЕК был использован в режиме монотерапии. Уже после 1-й инъекции препарата пациент отметил уменьшение ВБС и боли в суставах. Через месяц после начала терапии СЕК состояние значительно улучшилось: уменьшилась ВБС (до 2 по ЧРШ), улучшился суставной статус (ЧБС – 3, ЧПС – 1), снизилась активность заболевания (BASDAI – 2,2), впервые за много лет регрессировал псориаз кожи (BSA – 2%), хотя сохранялось поражение ногтей. Единственной жалобой оставалось ограничение подвижности в шейном отделе позвоночника (ротация – 20°), вызванное необратимыми структурными изменениями (сужением и анкилозом дугоотростчатых суставов). После 3 мес терапии была достигнута минимальная активность заболевания (ЧБС – 2, ЧПС – 0, BSA – 0%, число воспаленных энтеозисов – 0, ОЗП – 20 мм, ОБ – 15 мм, Health Assessment Questionnaire, HAQ – 0,5), которая сохраняется в течение 2 лет и 8 мес, купирован псориаз.

Обсуждение. Показательно, что высокая эффективность СЕК наблюдалась у больного, ранее получавшего два иФНО α , причем препарат уменьшал не только кожные изменения, но и активность спондилита и периферического артрита. Установлено, что СЕК эффективен не только у пациентов, не получавших ранее ГИБП, но и у больных, не отвечающих на терапию иФНО α . Стойкое уменьшение активности ПсА у нашего пациента на протяжении почти 3 лет, а также длительное сохранение терапевтического эффекта в отношении кожи, соответствующего PASI 100, согласуются с результатами указанного исследования [15].

Следует отметить, что в данном клиническом наблюдении «выживаемость» терапии СЕК также была выше, чем при лечении АДА и голимумабом. Это совпадает с результатами исследования EXCEED, в котором СЕК также пре-восходил по «выживаемости» АДА [16]. Как уже отмечалось, в представленных клинических наблюдениях благоприятные результаты получены при использовании СЕК в режиме монотерапии, что совпадает с данными X. Baraliakos и соавт. [17], которые установили, что эффективность СЕК у больных аксПсА не зависит от сопутствующего приема МТ. Согласно результатам экспериментальных и клинических исследований, СЕК имеет значительно более низкий иммуногенный потенциал, чем иФНО α [18]. И наконец, следует подчеркнуть, что наш пациент получал

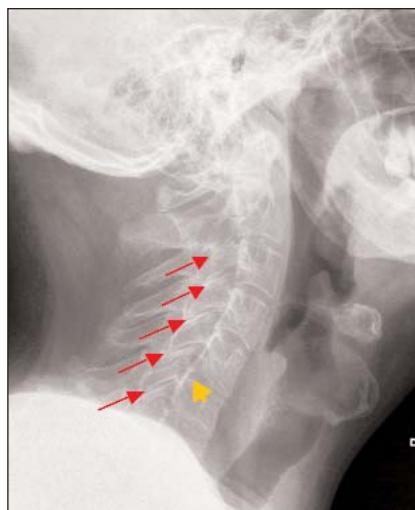


Рис. 3. Рентгенограмма шейного отдела позвоночника больного П. Лордоз на уровне Сп- vii выпрямлен, выраженное сужение всех дугоотростчатых суставов (стрелки), нельзя исключить их частичный анкилоз, обызвествление задней продольной связки Сп- vi (короткая стрелка), сужение межпозвоночных дисков, выраженный остеопороз позвонков

Fig. 3. Cervical spinal radiograph in patient P. Lordosis at the Сп- vii level is straightened. A pronounced narrowing in all zygapophyseal joints (arrows); their partial ankyloses, calcification of the posterior longitudinal ligament Сп- vi (short arrow), narrowing of the intervertebral discs, and obvious vertebral osteoporosis cannot be ruled out

СЕК более 2,5 года, при этом не наблюдалось неблагоприятных реакций, которые бы потребовали прерывания лечения.

Представленные клинические наблюдения демонстрируют необходимость как ранней диагностики аксиального поражения при ПсА, так и своевременного назначения ГИБП. Поражение осевого скелета при целенаправленном обследовании пациентов с ПсА выявляется, по нашим данным, очень часто – почти в 70% случаев [7]. Задержка в диагностике связана, как правило, с непостоянным характером и слабой выраженностью ВБС. Поэтому, помимо пристального выявления ВБС, у всех больных ПсА независимо от клинических проявлений и давности заболевания необходима визуализация КПС и позвоночника (рентгенография и/или МРТ) [7].

Существовавшие ранее рекомендации по лечению псориатического спондилита и критерии оценки (BASDAI, ASDAS) аксиального поражения, были экстраполированы из рекомендаций по ведению больных АС [19]. MAXIMISE – первое и единственное рандомизированное плацебо-контролируемое клиническое исследование ГИБП при аксПсА [20]. В него были включены пациенты с активным ПсА, у которых, несмотря на применение двух НПВП, сохранялись ВБС и высокая активность аксиального поражения по BASDAI [17].

Недавно опубликованы результаты 52 нед терапии. При назначении СЕК в дозах 300 и 150 мг 20% улучшение (ASAS20) было достигнуто у 81,3 и 80,1% больных, 40% улучшение (ASAS40) – у 69,1 и 64,5% больных соответственно. На момент включения в исследование воспалительные изменения в КПС и/или позвоночнике по данным МРТ (Берлинский счет ≥ 1) у пациентов, вошедших в группы СЕК 300 мг, 150 мг и плацебо, выявлялись соответственно в 59,5; 53,5 и 64,2% случаев. К 12-й неделе терапии снижение показателей Берлинского счета составило для позвоночника 0,36–0,42 балла, для КПС 0,55–0,61 балла и было значимо больше у пациентов, получавших СЕК в обеих дозах, чем в группе плацебо [20]. Таким образом, продемонстрирована эффективность СЕК в отношении признаков воспаления, выявляемых как при клиническом обследовании, так и при МРТ.

Учитывая данные научных исследований и положительный практический опыт применения СЕК, представляется обоснованным назначение этого препарата пациентам с аксПсА на более ранних стадиях заболевания с целью снижения воспалительной активности, предупреждения структурных и функциональных нарушений, а также ранней инвалидизации.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. 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.
2. 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.
3. Feld J, Chandran V, Gladman DD. What Is Axial Psoriatic Arthritis? *J Rheumatol.* 2018 Dec;45(12):1611-13. doi: 10.3899/jrheum.180802.
4. Sieper J, van der Heijde D, Landewe R, et al. New criteria for inflammatory back pain in patients with chronic back pain: a real patient exercise by experts from the Assessment of Spondyloarthritis International Society (ASAS). *Ann Rheum Dis.* 2009 Jun; 68(6):784-8. doi: 10.1136/ard.2008.101501. Epub 2009 Jan 15.
5. Губар' ЕЕ, Логинова ЕЮ, Смирнов АВ и др. Клинико-инструментальная характеристика аксиального поражения при раннем периферическом псориатическом артите. (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 from the REMARKA study). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya* 2018; 56(1):34-40. (In Russ.)].
6. 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.
7. 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 lesions of the axial skeleton (subanalysis of the all-Russian register of patients with psoriatic arthritis). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya.* 2019;57(6):636-41. (In Russ.)].
8. 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.
9. 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.
10. Singh JA, Guyatt G, Ogdie A, et al. 2018 American College of Rheumatology/National Psoriasis Foundation Guideline for the Treatment of Psoriatic Arthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2019 Jan;71(1):5-32. doi: 10.1002/art.40726. Epub 2018 Nov 30.
11. 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.
12. McInnes IB, Mease PJ, Ritchlin CT, et al. Secukinumab sustains improvement in signs and symptoms of psoriatic arthritis: 2 year results from the phase 3 FUTURE 2 study. *Rheumatology (Oxford).* 2017 Nov 1;56(11): 1993-2003. doi: 10.1093/rheumatology/kex301.
13. Schett G, Sticherling M, Neurath MF. COVID-19: risk for cytokine targeting in chronic inflammatory diseases? *Nat Rev Immunol.* 2020 May;20(5):271-272. doi: 10.1038/s41577-020-0312-7.
14. Gottlieb AB, Behrens F, Nash P, et al. FRI0340 Comparison of secukinumab versus adalimumab efficacy on skin outcomes in psoriatic arthritis: 52-week results from the EXCEED study. *Ann Rheum Dis.* 2020;79: 763-64.
15. Reich K, Warren RB, Coates LC, et al. Long-term efficacy and safety of secukinumab in the treatment of the multiple manifestations of psoriatic disease. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020 Jun;34(6):1161-73. doi: 10.1111/jdv.16124. Epub 2020 Jan 7.
16. McInnes IB, Behrens F, Mease PJ, et al. Secukinumab versus adalimumab for treatment of active psoriatic arthritis (EXCEED): a double-blind, parallel-group, randomised, active-controlled, phase 3b trial. *Lancet.* 2020 May 9;395(10235):1496-505. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30564-X.
17. Baraliakos X, Coates LC, Gossec L, et al. OP0235 Secukinumab improves axial manifestations in patients with psoriatic arthritis and inadequate response to NSAIDS: primary analysis of the MAXIMISE trial. *Ann Rheum Dis.* 2019;78:195-96.
18. Spindeldreher S, Maillere B, Correia E, et al. Secukinumab demonstrates significantly lower immunogenicity potential compared to Ixekizumab. *Dermatol Ther (Heidelb).* 2018 Mar;8(1):57-68. doi: 10.1007/s13555-018-0220-y. Epub 2018 Feb 1.
19. Gossec L, Smolen JS, Ramiro S, et al. European League Against Rheumatism (EULAR) recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2015 update. *Ann Rheum Dis.* 2016 Mar;75(3):499-510. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208337. Epub 2015 Dec 7.
20. Baraliakos X, Gossec L, Pournara E, et al. OP0053 Secukinumab improves clinical and imaging outcomes in patients with psoriatic arthritis and axial manifestations with inadequate response to NSAIDS: week 52 results from the MAXIMISE trial. *Ann Rheum Dis.* 2020;79:35-6. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-eular.638

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
22.07.2020/15.09.2020/23.09.2020

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Исследование проводилось в рамках выполнения научной темы № 398 «Патогенетические особенности и персонифицированная 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 for 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.

Губарь Е.Е. <https://orcid.org/000-0001-5015-7143>

Корсакова Ю.Л. <https://orcid.org/000-0001-5968-2403>

Логинова Е.Ю. <https://orcid.org/000-0001-6875-4552>

Коротаева Т.В. <https://orcid.org/000-0003-0579-1131>

Результативность замещения оригинального генно-инженерного биологического препарата на его биоаналог и наоборот при анкилозирующем спондилите в реальной клинической практике

Сахарова К.В., Подряднова М.В., Эрдес Ш.Ф.

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

При неэффективности стандартной терапии нестероидными противовоспалительными препаратами пациентам с активным анкилозирующим спондилитом обычно назначают генно-инженерные биологические препараты. Закупка этих лекарственных средств в России происходит не по торговому, а по международному непатентованному наименованию. Это приводит к тому, что периодически закупаются то оригинальные препараты, то их биоаналоги. По этой причине, без ведома пациента и его лечащего врача, происходят переключения с оригинального препарата на его биосимиляр и наоборот.

В статье описано два наблюдения множественных переключений с оригинального препарата на его биоаналоги и обратно, проведенных не по медицинским показаниям. Результаты анализа этих наблюдений подтверждают мнение, что биосимиляры могут иметь значительно отличающуюся от оригинальных лекарственных средств клиническую эффективность.

Ключевые слова: анкилозирующий спондилит; ингибиторы фактора некроза опухоли α ; генно-инженерные биологические препараты; биосимиляры.

Контакты: Шандор Федорович Эрдес; 123456_57@mail.ru

Для ссылки: Сахарова КВ, Подряднова МВ, Эрдес ШФ. Результативность замещения оригинального генно-инженерного биологического препарата на его биоаналог и наоборот при анкилозирующем спондилите в реальной клинической практике. Современная ревматология. 2020;14(4):157–160. DOI: 10.14412/1996-7012-2020-4-157-160

The effectiveness of switching from an originator biological agent to its biosimilar, or vice versa, for ankylosing spondylitis in real clinical practice

Sakharova K.V., Podryadnova M.V., Erdes Sh.F.

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

If standard therapy with nonsteroidal anti-inflammatory drugs is ineffective, biological drugs are usually prescribed for patients with active ankylosing spondylitis. These medicines are purchased in Russia not under their trade names, but under their international non-proprietary ones. This leads to the fact that either originator drugs or their biosimilars are purchased from time to time. For this reason, without a patient's and his/her attending physician's knowledge, the originator drug is switched to its biosimilar, or vice versa.

The paper describes two cases of multiple switches from an originator drug to its biosimilars, or vice versa, which are not clinically indicated. The results of analyzing these cases confirm the opinion that biosimilars may have a significantly different clinical efficacy from their originator drugs.

Keywords: ankylosing spondylitis; tumor necrosis factor- α inhibitors; biological agents; biosimilars.

Contact: Shandor Fedorovich Erdes; 123456_57@mail.ru

For reference: Sakharova KV, Podryadnova MV, Erdes ShF. The effectiveness of switching from an originator biological agent to its biosimilar, or vice versa, for ankylosing spondylitis in real clinical practice. Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal. 2020;14(4):157–160. DOI: 10.14412/1996-7012-2020-4-157-160

Анкилозирующий спондилит (АС) – тяжелое хроническое воспалительное заболевание из группы спондилоартритов, которое характеризуется обязательным поражением крестцово-подвздошных суставов и/или позвоночника с потенциальным исходом в анкилоз, с частым вовлечением в патологический процесс энthesисов и периферических суставов [1]. АС является одним из наиболее распространенных воспалительных ревматических заболеваний. Пик заболеваемости приходится на 25–30 лет, а к 40-летнему возрасту половина больных становятся инвалидами [2].

Ранняя диагностика и своевременная адекватная терапия, по-видимому, могли бы изменить этот показатель в лучшую сторону.

В настоящее время при персистирующей высокой активности АС и неэффективности стандартной терапии нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) наиболее эффективным методом лечения является назначение генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП). Они могут быстро копировать активность заболевания, предотвратить развитие функциональных нарушений и инва-

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ / CLINICAL OBSERVATIONS

ливности, замедлить прогрессирование АС [3]. Однако до последнего времени высокая стоимость ГИБП не позволяла назначать их всем нуждающимся. Вместе с тем по мере внедрения в клиническую практику новых биоаналогов, стоимость которых значительно ниже, чем у оригинальных препаратов, ситуация постепенно должна измениться. Но удешевление ГИБП приводит к явлению, которое на момент внедрения дженериков не осознавалось столь отчетливо и не вызывало особого беспокойства. Это явление – немедицинское переключение пациента с оригинального ГИБП на его биоаналог, который был закуплен по тендеру, так как оказался дешевле оригинального лекарственного средства (ЛС). Периодически, по законам рынка, стоимость оригинальных препаратов бывает ниже стоимости их биоаналогов, и тогда вновь закупаются оригинальные препараты. В реальной практике это приводит к тому, что по международному непатентованному наименованию – МНН (International Non-proprietary Name, INN) закупаются то оригинальные препараты, то их биоаналоги. Соответственно, пациент получает то один, то другой препарат, причем замена ЛС происходит не по медицинским показаниям.

В Федеральном законе от 22 декабря 2014 г. N429-ФЗ «О внесении изменений в Федеральный закон “Об обращении лекарственных средств”» указано, что биоаналоговый (биоподобный) лекарственный препарат (биоаналог) – это «биологический лекарственный препарат, схожий по параметрам качества, эффективности и безопасности с референтным биологическим лекарственным препаратом в такой же лекарственной форме и имеющий идентичный способ введения» [4]. Это же подтверждает и FDA (Food and drug administration – Агентство по пищевым продуктам и лекарственным средствам США), описывая биоаналоги как ГИБП, очень схожие с оригинальными препаратами, несмотря на незначительные различия в клинически неактивных компонентах. При этом подчеркивается, что нет клинически значимых различий между биоаналогом и оригинальным препаратом с точки зрения безопасности и эффективности [5].

До настоящего времени ингибиторы фактора некроза опухоли α (иФНО α) являются наиболее эффективными препаратами для лечения аксиального спондилоартрита, в том числе АС. Первым препаратом из этой группы, который стал использоваться при данном заболевании, является инфликсимаб, а наиболее широко назначаемым в Европе – адалимумаб. На сегодня в Российской Федерации зарегистрировано два биоаналога инфликсимаба – СТ-Р13 (торговое название – Фламмэгис) компании Celltrion Inc. (Республика Корея) и BCD-055 (торговое название – Инфликсимаб) компании «Биокад» (Россия). Оригинальным препаратом является Ремикейд компании CENTOCOR B.V. (Нидерланды). Для адалимумаба в Российской Федерации пока зарегистрирован один биоаналог компании «Биокад» – BCD-057 (торговое название – Далибра), оригинальным препаратом является Хумира компании AbbVie (США).

Таким образом, официально считается, что биоаналоги имеют сходную с оригинальным препаратом клиническую эффективность и фармакокинетику. Подтверждают ли это мнение данные реальной клинической практики?

Ниже приведено описание двух клинических случаев, когда пациентам не по медицинским причинам заменили оригинальный ГИБП на его биоаналог и наоборот. В процессе описания клинических случаев для удобства воспри-

ятия будут приводиться коммерческие (торговые) названия использованных ГИБП.

Клиническое наблюдение 1.

Больной А., 49 лет, находился на стационарном лечении в ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» с 24.09 по 03.10.2019 г.

Диагноз: АС (M45.0), HLA-B27-ассоциированный, поздняя клиническая стадия, двусторонний коксит, периферический артрит, активность высокая: BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) – 9,8, ASDAS-СРБ (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score по уровню СРБ) – 3,2, функциональный класс (ФК) 2. Диагноз соответствовал модифицированным Нью-Йоркским критериям 1984 г.: у пациента имелись боль воспалительного ритма, ограничение подвижности в поясничном отделе позвоночника как во фронтальной, так и в сагиттальной плоскости, ограничение дыхательной экскурсии и двусторонний сакроилиит IV стадии по Kellgren.

Из анамнеза известно, что пациент болен с 1991 г., когда впервые появилась боль воспалительного ритма в поясничном отделе позвоночника и в области крестца. Получал НПВП и физиотерапию с положительным эффектом. В 2010 г. возникла боль в грудном отделе позвоночника и тазобедренных суставах. Тогда же был установлен диагноз АС. Назначенная ранее терапия была продолжена.

В феврале 2014 г. присоединился периферический артрит, к терапии добавлены метотрексат (МТ) в дозе 7,5 мг/нед и преднизолон 5 мг/сут. Эффект был кратковременным и недостаточным. В октябре 2015 г., учитывая высокую активность заболевания и неэффективность ранее проводимого лечения, пациенту был назначен Ремикейд в дозе 300 мг на инфузию. Выполнено 2 инфузии (в октябре и декабре 2015 г.) с хорошим клинико-лабораторным эффектом. В связи с отсутствием препарата по месту жительства у пациента развилось обострение, из-за которого в феврале 2016 г. он был госпитализирован в ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», где вновь проведена инфузия Ремикейда в дозе 300 мг, возобновлен прием МТ в дозе 15 мг/нед. В течение 2018 г. ГИБП вводился каждые 8 нед. Однако терапия по месту жительства проводилась с чередованием биоаналогов (Инфликсимаб, Фламмэгис) и оригинального препарата (Ремикейд). Эффективность попеременного способа терапии лекарственными препаратами с одним МНН, но разными торговыми наименованиями демонстрируют приведенные в таблице данные.

Клиническое наблюдение 2

Больной К., 65 лет, находился на лечении в ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» с 13.01 по 27.01.2020 г.

Диагноз: АС (M45.0), HLA-B27-ассоциированный, поздняя стадия, двусторонний коксит; периферический артрит и дактилит в анамнезе, энтезит, активность высокая (BASDAI – 4,6), ФК 2. Бляшечный псoriasis, ограниченная форма. Диагноз соответствовал модифицированным Нью-Йоркским критериям 1984 г.: имелись боль воспалительного ритма, ограничение подвижности в поясничном отделе позвоночника как во фронтальной так и в сагиттальной плоскости, ограничение дыхательной экскурсии, двусторонний сакроилиит II стадии по Kellgren.

Из анамнеза известно, что пациент болен с 1972 г. (с 17 лет), когда впервые появилась боль воспалительного рит-

Эффективность лечения пациента А. разными препаратами инфликсимаба
The efficiency of treatment with different drugs of infliximab in patient A.

Дата инфузии (мес, год)	Препарат	Доза, мг	Лабораторные показатели		Продолжительность клинического эффекта, нед
			до введения	после введения	
10.2018	Ремикейд	300	СОЭ – 7 мм/ч, СРБ – 11,4 мг/л	Нет данных	7
12.2018	Инфликсимаб	400	СОЭ – 10 мм/ч, СРБ – 1,82 мг/л	Нет данных	4
01.2019	Фламмэгис	400	СОЭ – 15 мм/ч, СРБ – 14 мг/л	СОЭ – 6 мм/ч, СРБ – 1,2 мг/л	6
03.2019	Ремикейд	300	СОЭ – 10 мм/ч, СРБ – 6,56 мг/л	СОЭ – 6 мм/ч, СРБ – 1,2 мг/л	7
05.2019	Инфликсимаб	400	СОЭ – 10 мм/ч, СРБ – 6,6 мг/л	Нет данных	4
06.2019	Инфликсимаб	400	СОЭ – 33 мм/ч	СОЭ – 10 мм/ч, СРБ – 4,2 мг/л	4

ма в поясничном отделе позвоночника и тазобедренных суставах. В 1995 г. установлен диагноз АС. Получал НПВП в режиме «по требованию».

В июне 2014 г. присоединился артрит мелких суставов кистей и стоп, в июле 2014 г. – боль воспалительного ритма в шейном и грудном отделах позвоночника. Была повышена доза НПВП и назначен сульфасалазин в дозе 2 г/сут (препарат принимал в течение месяца, далее самостоятельно прекратил прием из-за отсутствия эффекта). В октябре 2014 г. госпитализирован в ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой». В связи с высокой активностью заболевания, наличием двустороннего коксита и периферического артрита к терапии добавлены метилпредназолон в дозе 8 мг/сут и МТ 20 мг/нед. Однако данная терапия оказалась малозэффективной. В декабре 2014 г., учитывая высокую активность заболевания, наличие факторов неблагоприятного прогноза (двусторонний коксит), а также периферический артрит и энтеозит на фоне проводимого лечения, пациенту назначена Хумира, которую он получал по 40 мг 1 раз в 2 нед с хорошим эффектом.

Ухудшение состояния с ноября 2019 г., когда в течение 3 мес использовался как оригинальный препарат (Хумира), так и его биоаналог (Далибра). Чередование препаратов и длительность их эффекта приведены ниже:

1. Хумира 40 мг подкожно (п/к). Хороший клинический эффект в течение 3 нед.

2. Далибра 40 мг п/к. Хороший клинический эффект на протяжении 1 нед. Далее наблюдалась нарастание боли и скованности в поясничном и грудном отделах позвоночника, в тазобедренных и коленных суставах, увеличение утренней скованности до 1 ч.

3. Хумира 40 мг п/к. Хороший клинический эффект в течение 3 нед: купирование боли в позвоночнике и суставах, уменьшение времени утренней скованности до 5 мин.

4. Далибра 40 мг п/к. Снижение продолжительности клинического эффекта снова до 1 нед и обострение заболевания.

Обсуждение. Назначение ГИБП или их биоаналогов при АС, согласно клиническим рекомендациям, должно основываться на мнении лечащего врача-ревматолога и проводиться строго по схеме, без переключения с одного препарата на другой [3]. Однако в реальной клинической практике эти условия часто не выполнимы, с одной стороны, из-за необходимости закупки лекарственных средств по

МНН, а с другой – вследствие меняющейся рыночной стоимости биоаналогов и оригинальных препаратов.

В Российской Федерации большинство пациентов с ревматическими заболеваниями, получающих ГИБП, обеспечиваются за счет бюджета государства. Закупки медикаментов осуществляют местные органы здравоохранения, ориентируясь на наиболее дешевый препарат по МНН. Поэтому наблюдаются случаи, когда пациент получает последовательно то оригинальный препарат, то разные биоаналоги, что демонстрируют и приведенные выше примеры.

Если бы биоаналоги были абсолютно идентичны оригинальному препарату, проблем с подобными переключениями не было бы. Однако мы прекрасно понимаем, что они являются структурно неоднородными, поскольку каждая молекула в процессе синтеза может приобрести незначительные отличия в третичной и/или четвертичной структуре. И хотя биоаналоги обычно имеют идентичные аминокислотные последовательности с оригинальным препаратом, существует вероятность изменения гликозилирования в результате сложных производственных процедур их продукции в разных клеточных линиях. Эти структурные изменения могут влиять на фармакокинетику, фармакодинамику и иммуногенность ГИБП.

При анализе представленных наблюдений возникает обоснованный вопрос: почему эффективность биоаналогов оказалась ниже, чем у оригинальных препаратов? Ведь они созданы строго согласно запатентованной технологии и по определению должны быть «сходными по параметрам качества, эффективности и безопасности с референтным ГИБП». По-видимому, они действительно иногда могут приобретать в процессе производства некоторые структурные отличия, которые способны повлиять на их аффинность или другие характеристики, что приводит к изменению их эффективности. Наши клинические наблюдения доказывают, что биоаналоги не всегда аналогичны патентованным ЛС. Они от них явно отличаются, и реакция большого организма, как видим, это ясно показывает. Поэтому при назначении любого ГИБП определяющими принципами должны быть эффективность и безопасность лечения, а не только экономическая целесообразность [6].

Еще на одном интересном моменте следует остановиться. Как демонстрируют представленные примеры, эффективность первого назначенного препарата выше, чем последующего/последующих. Причем при повторном назначении первого препарата длительность эффекта такая же, как

до замены. Возможно, это связано с большей эффективностью оригинального препарата, чем его биоаналогов, хотя нельзя исключить и возможность так называемого «эффекта первого примененного препарата». Подобное явление можно наблюдать при смене оригинальных ИФНО α при АС по причине вторичной неэффективности: эффект второго препарата примерно на 20–30% ниже, чем первого, а третьего – еще ниже. Поэтому можно предположить, что, если бы первым применили биоаналог, а затем пациента переключили на оригинальный препарат, эффективность биоаналога была бы выше.

Как мы хорошо знаем, необоснованное, немедицинское переключение пациента с оригинального ГИБП на его биоаналог не поддерживается ни одной ревматологической ассоциацией. Причем, как указано в Протоколе совещания профильной комиссии Экспертного совета Минздрава России по специальности «Ревматология» №17 от 22 октября 2016 г., «биоаналоги ГИБП не являются «дженериками» оригинальных ГИБП, они не могут автоматически заме-

няться один на другой», что, к сожалению, все чаще и чаще можно наблюдать в нашей ревматологической практике [7].

В представленных нами примерах необоснованные переключения с оригинального ГИБП на его биоаналоги и обратно не привели к неблагоприятным реакциям или развитию полной неэффективности ЛС. Однако замена ГИБП в рамках одного МНН может обернуться значительным снижением эффективности препарата и его дискредитацией как среди больных, так и среди врачей. Поэтому желательно принять и активнее пропагандировать следующую рекомендацию Экспертного совета Минздрава России по специальности «Ревматология»: «*Все оригинальные препараты и их биоаналоги следует выписывать с использованием торгового наименования (brandname), а не МНН (INN). Это позволит избежать автоматической (или случайной) замены оригинального («референтного») препарата на биоаналог на уровне аптечной сети, а также отслеживать эффективность и безопасность того или иного лекарственного препарата в рамках фармаконадзора*» [7].

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Эрдес ШФ, Бадокин ВВ, Бочкова АГ и др. О терминологии спондилоартритов. Научно-практическая ревматология. 2015; 53(6):657-60. [Erdes ShF, Badokin VV, Bochkova AG, et al. About the terminology of spondyloarthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2015; 53(6):657-60. (In Russ.)].
2. Эрдес ШФ, Дубинина ТВ, Абдулганиева ДЭ и др. Клиническая характеристика анкилозирующего спондилита в реальной практике в России: результаты одномоментного многоцентрового неинтervенционного исследования ЭПИКА2. Научно-практическая ревматология. 2016;54 (Прил 1):10-4. [Erdes ShF, Dubinina TV, Abduganieva DE, et al. Clinical characteristics of ankylosing spondylitis in real practice in Russia: results of a single-stage multicenter non-interventional EPICA2 study. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2016;54(S1):
3. Гайдукова ИЗ, Ребров АП, Лапшина СА и др. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов и генно-инженерных биологических препаратов для лечения аксиальных спондилоартритов. Рекомендации Экспертной группы по изучению спондилоартритов при Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России». Научно-практическая ревматология. 2017; 55(5):474-84. [Gaidukova IZ, Rebrov AP, Lapshina SA, et al. The use of non-steroidal anti-inflammatory drugs and genetically engineered biological drugs for the treatment of axial spondyloarthritis. Recommendations of the expert group on the study of spondyloarthritis at the all-Russian public organization «Association of rheumatologists of Russia». *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2017;55(5):474-84. (In Russ.)].
4. <http://www.kremlin.ru/acts/bank/39223>
5. <https://www.fda.gov/media/108621/download>.
6. Насонов ЕЛ. Биоаналоги в ревматологии. Научно-практическая ревматология. 2016;54(6):628-40. [Nasonov EL. Biosimilars in rheumatology. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2016;54(6):628-40. (In Russ.)].
7. Протокол совещания профильной комиссии Экспертного совета Министерства здравоохранения Российской Федерации по специальности «Ревматология» №17 от 22 октября 2016 г. Научно-практическая ревматология. 2016;54(6):715-17. [Minutes of the meeting of the profile Commission of The expert Council of the Ministry of health of the Russian Federation on the specialty «Rheumatology» №17 dated October 22, 2016. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2016;54(6):715-17. (In Russ.)].

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

30.03.2020/21.05.2020/25.05.2020

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.

Сахарова К.В. <https://orcid.org/0000-0003-2486-8798>

Подряднова М.В. <https://orcid.org/0000-0003-4190-4471>

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

Суставной синдром у ВИЧ-инфицированного пациента

Малышенко О.С.¹, Раскина Т.А.¹, Аверкиева Ю.В.¹, Протасова Т.В.¹,
Дубаева А.М.²

¹ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России, Кемерово;

²ГАУЗ Кемеровской области «Областной клинический госпиталь для ветеранов войн»

Минздрава России, Кемерово

¹Россия, 650029, Кемерово, ул. Ворошилова, 22а; ²Россия, 650991, Кемерово, ул. 50 лет Октября, 10

В настоящее время ВИЧ-инфекция является одной из ведущих проблем здравоохранения. Ее клинические признаки крайне разнообразны и ассоциируются со многими, в том числе ревматическими, заболеваниями. В настоящей работе описано течение суставного синдрома у больного с ВИЧ-инфекцией.

У представленного пациента асимметричный артрит левых лучезапястного, I пястно-фалангового и коленного суставов без поражения кожи и слизистых оболочек, отсутствие энthesитов, отрицательный результат теста на HLA-B27 и клиническая картина в целом, а также отсутствие убедительных данных в пользу ревматических заболеваний позволили предположить наличие артрита, ассоциированного с ВИЧ-инфекцией, подтвержденной с помощью иммуноферментного анализа.

Сегодня продолжают накапливаться знания об особенностях течения поражения суставов и другой ревматической патологии на фоне ВИЧ-инфекции. Возможность ее существования под «маской» ревматического заболевания, а также взаимное отягощение любого из заболеваний и СПИДа должны учитываться в практике врачей всех специальностей, особенно в условиях стационара, где концентрируются тяжелые и сложные в диагностическом отношении пациенты.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция; ревматические заболевания; артрит; клинический случай.

Контакты: Татьяна Алексеевна Раскина; rassib@mail.ru

Для ссылки: Малышенко ОС, Раскина ТА, Аверкиева ЮВ и др. Суставной синдром у ВИЧ-инфицированного пациента. Современная ревматология. 2020;14(4):161–164. DOI: 10.14412/1996-7012-2020-4-161-164

Articular syndrome in an HIV-infected patient

Malyshenko O.S.¹, Raskina T.A.¹, Averkiewa Yu.V.¹, Protasova T.V.¹, Dubaeva A.M.²

¹Kemerovo State Medical University, Ministry of Health of Russia, Kemerovo; ²Regional Clinical Hospital for War Veterans, Ministry of Health of Russia, Kemerovo

¹22a, Voroshilov St., Kemerovo 650029, Russia; ²10, 50 years of October St., Kemerovo 650991, Russia

Nowadays, HIV infection is one of the leading health problems. Its clinical signs are extremely diverse and are associated with many diseases, including rheumatic diseases. This paper describes the course of articular syndrome in a patient with HIV infection.

In the patient given, asymmetric arthritis of the left wrist, first metacarpophalangeal, and knee joints with no damage to the skin and mucous membranes or enthesitis, a negative HLA-B27 test, and the whole clinical picture, as well as no convincing evidence of rheumatic diseases might suggest the presence of arthritis associated with HIV infection. The diagnosis of HIV infection was verified using enzyme immunoassay.

Today, knowledge continues to accumulate about the features of the course of joint damages and another rheumatic disease in the presence of HIV infection. The possibility of its existence to mask a rheumatic disease, as well as the mutual aggravation of any of the diseases and AIDS, should be taken into account in the practice of physicians of all specialties, especially in the inpatient setting where difficult and diagnostically difficult cases concentrate.

Keywords: HIV infection; rheumatic diseases; arthritis; clinical case.

Contact: Tatiana Alekseevna Raskina; rassib@mail.ru

For reference: Malyshenko OS, Raskina TA, Averkiewa YuV, et al. Articular syndrome in an HIV-infected patient. Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal. 2020;14(4):161–164. DOI: 10.14412/1996-7012-2020-4-161-164

В последние годы в некоторых регионах мира отмечается тенденция к снижению частоты инфицирования вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) в связи с появлением высокоактивной антиретровирусной терапии (ВААРТ), соблюдением специфических мер предосторожности, распространением доступной информации среди населения. Тем не менее, согласно статистике ВОЗ, в 2016 г. количество людей, живущих с ВИЧ, составило 36,7 млн, при этом было зарегистрировано 1,8 млн новых случаев инфицирования. От

причин, связанных с ВИЧ-инфекцией, умерли 1,0 млн человек. В Российской Федерации с 2005 г. регистрируется рост количества новых случаев ВИЧ-инфицирования, при этом эпидемиологическая ситуация продолжает ухудшаться. По состоянию на 31 декабря 2017 г. кумулятивное количество зарегистрированных случаев ВИЧ-инфекции среди граждан России составило 1 220 659, из них умерли 276 660. К ВИЧ-инфицированным относятся носители ВИЧ, больные с клиническими проявлениями ВИЧ-инфекции, боль-

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ / CLINICAL OBSERVATIONS

ные с синдромом приобретенного иммунодефицита (СПИД), т. е. пациенты с различными проявлениями, наблюдаемыми при выраженном поражении иммунной системы ВИЧ-инфекцией [1].

ВИЧ представляет собой РНК-содержащий вирус из семейства ретровирусов, точкой приложения которого являются дифференцированные клетки макроорганизма, несущие рецептор CD4. При проникновении ВИЧ внутрь клетки происходит реверсия вирусной РНК в ДНК, которая, в свою очередь, встраивается в ДНК клеток хозяина, оставаясь там пожизненно (ДНК-провирус). В дальнейшем под влиянием ряда факторов происходит активация ВИЧ-инфекции с прогрессирующим поражением указанных клеточных структур. По мере нарастания симптомов заболевания запускаются аутоиммунные процессы и снижается сопротивляемость к вторичным инфекциям и опухолям. Все это обуславливает полиорганность поражения и разнообразие клинической симптоматики [1].

Известна тропность вируса к Т-хелперам, а также к макрофагам, клеткам нейроглии центральной нервной системы, эпителию прямой кишки, островкам Лангерганса, клеткам тимуса, лимфатических узлов и селезенки, т. е. к клеткам, содержащим антиген CD4. При заражении в чувствительные клетки внедряется именно сердцевина вируса, затем под действием обратной транскриптазы происходит реверсия РНК в двухнитчатую ДНК, последняя проникает в ядро, где может длительно сохраняться как провирус, обеспечивая носительство ВИЧ. Активация провирусов у носителей ВИЧ возможна под влиянием герпесвирусных инфекций, метаболитов простейших или грибов, перенесенного стресса, неполноценного питания и др. После внутриклеточного размножения вируса зараженные Т-хелперы погибают с последующим развитием виремии, которая сопровождается основными симптомами ранней фазы ВИЧ-инфекции – лихорадкой и лимфоаденопатией. В норме отношение CD4+/CD8+ составляет 1,5–1,7. Нарушение этого баланса и дисфункция CD4-звена приводят к последующему дефициту клеток CD8+, т. е. к дефициту цитотоксических Т-супрессоров. Отношение CD4+/CD8+ <0,5–1 свидетельствует о развитии иммунодефицита, с чем ассоциируется возникновение многих ревматических проявлений ВИЧ-инфекции [2].

Выраженный клинический полиморфизм ВИЧ-инфекции включает в себя различные ревматические симптомы, встречающиеся в 30–70% случаев. Первые сообщения о ВИЧ-ассоциированных ревматических синдромах появились в середине 1980-х гг. и включали описания случаев полимиозита, васкулита, реактивного артрита (РеА) и синдрома Шёгрена. На сегодняшний день спектр описанных ревматических проявлений, связанных как непосредственно с ВИЧ-инфекцией, так и с ВААРТ, весьма широк [1, 3].

Ревматические «маски» ВИЧ-инфекции/СПИД разнообразны: поражение кожи, слизистых оболочек, суставов и внутренних органов [1]. Сходство с ревматическими заболеваниями усугубляется и аналогичными изменениями лабораторных показателей: развитием анемии, тромбоцитопении, увеличением СОЭ и уровня СРБ. Возникновение ревматических «масок» ВИЧ-инфекции/СПИД обусловлено общностью патогенетических механизмов: продукцией цитокинов, антител, развитием дисбаланса клеток иммунной системы [3]. Наличие ревматических симптомов и синдромов как в

дебюте ВИЧ-инфекции, так и в стадии СПИД может приводить к диагностическим и лечебно-тактическим ошибкам.

Представляем клиническое наблюдение развития суставного синдрома у больного с ВИЧ-инфекцией.

Больной П., 30 лет, поступил в ревматологическое отделение 13.03.2019 г. с жалобами на постоянную интенсивную боль в левом лучезапястном и I пястно-фаланговом суставах, левом коленном и тазобедренном суставах, усиливающуюся при движении; утреннюю скованность до 1 ч в этих суставах; постоянную боль в нижней части спины; повышение температуры тела до 38,8 °C с ознобом; выраженную ночную потливость.

Из анамнеза заболевания: считает себя больным с 15 лет (2003 г.), когда был диагностирован геморрагический васкулит (кожно-суставная форма), тогда же выявлен псевдотуберкулез (подробности уточнить не может, имеется выписка). Продолжалось лечение в условиях гематологического отделения: антибактериальная терапия (ампициллин), рибоксин, курантил, трентал. Выписан с улучшением, симптоматика купирована.

В последующем кожный и суставной синдромы не рецидивировали. Боль в нижней части спины при тяжелой физической нагрузке появилась около 10 лет назад. Ухудшение самочувствия с февраля 2019 г., когда без видимой причины, на фоне привычной физической нагрузки (работа на стройке), появились интенсивная боль в левом тазобедренном суставе и нижней части спины, резко ограничивающая передвижение, выраженная ночная потливость. Через 2 дня присоединились боль и припухлость левого коленного сустава, повышение температуры тела до 37,2 °C с ознобом. В последующем возникли боль и припухлость левого лучезапястного сустава и I пястно-фалангового сустава левой кисти, резкое ограничение движений в указанных суставах. Самостоятельно использовал нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП, вольтарен внутримышечно №3, целебрекс 60 мг/сут) с кратковременным положительным эффектом в виде уменьшения интенсивности боли в суставах. 12.03.2019 г. вочные часы боль усилилась, повысилась температура тела до 38,8 °C с ознобом, что сопровождалось кратковременной потерей сознания. Обратился за медицинской помощью к терапевту. В анализах крови: Hb – 143 г/л, эр. – 4,21·10¹²/л, л. – 7,5·10⁹/л, увеличение СОЭ до 21 мм/ч, повышение уровня СРБ до 95,7 мг/л, ревматоидный фактор (РФ) – 9,5 МЕ/мл (в пределах нормы).

13.03.2019 г. после осмотра ревматологом был госпитализирован в ревматологическое отделение с диагнозом: суставной синдром неясного генеза.

Объективно: артрит левых лучезапястного, I пястно-фалангового и коленного суставов, ограничение движений в них и в поясничном отделе позвоночника, при пальпации определяются все группы лимфатических узлов, диаметром до 1 см (верхняя граница нормы), эластичных, безболезненных, не спаянных между собой и окружающей клетчаткой. Другой патологии не выявлено.

В период стационарного лечения сохранялись гипертермия до 38,8 °C, лимфоаденопатия, явления артрита без вовлечения новых суставов. При обследовании по стандартным схемам для больных с лихорадкой неясного генеза и суставным синдромом обращали на себя внимание острое начало, лихорадка, асимметричный артрит с преимущественным поражением суставов нижних конечностей, боль воспалительного характера в нижней части спины, генерализованная лимфоаденопатия. Отмечалось увеличение СОЭ до 32 мм/ч, уровня СРБ до 164 мг/л и фибриногена до 7,3 г/л. В круг дифференциальной диагности-

ки были включены следующие заболевания: анкилозирующий спондилит, ревматоидный артрит (РА), туберкулез, вирусные гепатиты, ВИЧ-инфекция/СПИД. Результаты анализов крови на вирусные гепатиты, тиф, паратиф, малярию, 3-кратного посева крови на стерильность были отрицательными.

HLA-B27 не выявлен, антитела к циклическому цитруллинированному пептиду – 14,3 Ед/мл (норма до 10 Ед/мл), полимеразная цепная реакция на *Chlamydia trachomatis* (сокок из уретры, синовиальная жидкость) отрицательная. В синовиальной жидкости – большое количество лейкоцитов и эритроцитов; кристаллы моноурата и пирофосфата кальция не обнаружены.

На рентгенограммах органов грудной клетки, костей таза, коленных суставов, костей и стоп патологических изменений не установлено. По данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) крестцово-подвздошных суставов определяются признаки сакроилиита слева. При УЗИ органов брюшной полости и почек признаки структурных изменений не выявлены. При электрокардиографии отмечались синусовая тахикардия с частотой 96 в минуту, вертикальное положение электрической оси сердца, патологических изменений не установлено. По данным эхокардиографии – удовлетворительная систолическая функция левого желудочка, пролапс митрального клапана 1-й степени. Осмотрен офтальмологом – патологии не обнаружено.

Терапия НПВП (нимесулид 200 мг/сут) не дала значимого эффекта: сохранились гипертермия, лимфоаденопатия и явления артрита.

21.03.2019 г. получен положительный результат иммуноферментного анализа (ИФА) на ВИЧ 1, 2. Пациент направлен на консультацию в «Центр СПИД».

Обсуждение. Суставной синдром нередко является основанием для ошибочной диагностики РА, недифференцированного артрита и т. д., а волчаночноподобные «маски» СПИД – предмет не только диагностических ошибок, но и дискуссий о возможности или невозможности сочетания этих заболеваний. В нашем случае с учетом клинических особенностей течения заболевания в план дифференциальной диагностики были включены РА, спондилоартрит и РеА.

До активного внедрения ВААРТ в клиническую практику РА и ВИЧ-инфекция рассматривались как мало совместимые заболевания. Поводом для этого послужили клинические наблюдения, фиксировавшие явную положительную динамику (и даже ремиссию) суставного синдрома у больных РА после ВИЧ-инфицирования. Полагали, что вирусная деплекция CD4+ клеток снижает аутоиммунную активность, которая необходима для поддержания активного воспалительного процесса в суставах. По этой причине наличие симметричного и в ряде случаев деструктивного полиартрита у больных с ВИЧ-инфекцией нередко классифицировали как ревматоидоподобный артрит [4]. В эпоху ВААРТ стала общепризнанной возможность наличия «истинного» РА на фоне ВИЧ-инфекции, который встречается в 0,1–5% случаев [1, 5]. В нашем наблюдении РА рассматривался в первую очередь как наиболее распространенное ревматическое заболевание с учетом возможного «мужского» варианта начала. Особенности течения суставного синдрома (ассиметричный артрит), результаты лабораторного (серонегативность по РФ), инструментального (отсутствие симметричного деструктивного артрита) исследований, а также то, что в анамнезе у пациента не было ВААРТ, позволили исключить у него РА.

У ряда ВИЧ-инфицированных больных наблюдается клиническая картина недифференцированной спондилоартропатии, которая характеризуется болью в нижнем отделе спины, голеностопных и плечевых суставах, ахиллопатенитом, дактилитом и подошвенным фасциитом. Наблюдаются бленорейная кератодермия, цирцинарный баланит и распространенные псoriasisiformные высыпания. Увеит и поражение осевого скелета встречаются редко. При МРТ частыми находками являются синовит коленных суставов и распространенный полиэнтезит с сопутствующим остеитом [1, 6]. С учетом молодого возраста пациента, воспалительного ритма боли в спине, высокой активности системного воспаления и наличия сакроилиита по данным МРТ в план дифференциальной диагностики был включен спондилоартрит, но необходимого набора диагностических критериев в пользу данной нозологии на момент куратории не было.

Наибольшую сложность представлял дифференциальный диагноз с РеА. По данным различных исследований, РеА у ВИЧ-инфицированных больных встречается в 0,2–11% случаев. РеА при ВИЧ-инфекции протекает как периферический олигоартрит с преимущественным поражением суставов нижних конечностей (коленных, голеностопных), лучезапястных суставов, часто – с энзезитами, подошвенным фасциитом и ахиллопатенитом, вовлечением кожи и слизистых оболочек (кератодермия, цирцинарный баланит), дактилитами. Может иметь место псoriasisiformная сыпь, которая затрудняет дифференциальную диагностику с псoriатическим артритом. Уретрит встречается с той же частотой, как и в популяции, а увеит и аксиальная поражение позвоночника – реже. В 80–90% случаев при ВИЧ-ассоциированном РеА выявляют HLA-B27. Не исключается возможность замедления прогрессирования заболевания до стадии СПИД под влиянием HLA-B27 [1].

В данном случае диагноз РеА был маловероятен, несмотря на имеющийся у пациента периферический артрит с преимущественным поражением суставов нижних конечностей (тазобедренного и коленного), лучезапястного сустава, так как отсутствовали энзезиты, подошвенный фасциит, ахиллопатенит, вовлечение кожи и слизистых оболочек, дактилиты.

Артralгии отмечаются наиболее часто при сероконверсии ВИЧ. Ранее артralгии выявляли у 34% ВИЧ-инфицированных, в настоящее время их частота составляет 5%, что может быть связано с активным применением антиретровирусных препаратов [1, 7]. Предполагают, что артralгии могут быть обусловлены наличием циркулирующих иммунных комплексов, имеющих важное патогенетическое значение при ВИЧ-инфекции. В качестве альтернативной причины рассматривают транзиторную костную ишемию. Артralгии чаще всего носят интермиттирующий характер, локализуются преимущественно в коленных, локтевых и плечевых суставах. Как правило, эффективны ненаркотические анальгетики [1].

Острые ВИЧ-ассоциированные артralгии (*Painful articular syndrome*) развиваются в 3,3–10% случаев, преимущественно на поздних стадиях ВИЧ-инфекции [8]. Они бывают интенсивными, истощающими, продолжаются до 24 ч и купируются самостоятельно. Характерная особенность этого состояния – отсутствие клинических признаков воспаления при значительно выраженному болевому синдроме. Чаще поражаются коленные суставы, реже –

плечевые и локтевые. Рентгенологические изменения неспецифичны, по некоторым данным, иногда наблюдается остеопения [1].

Артрит, ассоциированный с ВИЧ-инфекцией, представляет собой неэрозивный олигоартрит, который обычно протекает без поражения слизистых оболочек и кожных покровов и без энзезитов, имеет тенденцию к самоограничению, продолжается до 6 нед, не связан с HLA-B27 или другим генетическим маркером. Наиболее часто поражаются коленные суставы (84%), реже – голеностопные (59%), лукоузапистные (41%), локтевые (29%), пястно-фаланговые и межфаланговые (25%), плюснефаланговые (23%) суставы. Рентгенологические изменения неспецифичны и варьируются от незначительного околосуставного остеопороза до деструкции сустава [1, 9]. У большинства больных при биопсии синовиальной оболочки обнаруживают неспецифический хронический синовит с инфильтрацией мононуклеарными клетками, плазмоцитами, утолщением сосудистого эндотелия, фиброзом, депозитами иммуноглобулинов и дегенеративными изменениями. В синовиальной жидкости количество лейкоцитов – не более 2 тыс., при посевах рост флоры не выявляется. По данным некоторых исследований, в синовиальной жидкости и синовиальной оболочке определяются ВИЧ-ДНК и p24-антитела, что может указывать на

вирусное происхождение артрита [1, 10]. ВИЧ-ассоциированный артрит – диагноз исключения, в связи с чем необходимо тщательное его разграничение с артритами иного генеза, особенно при наличии псoriазiformной сыпи и различных серологических маркеров, характерных для того или иного ревматического заболевания [1].

В приведенном клиническом наблюдении асимметричный артрит левых лучезапистного, I пястно-фалангового и коленного суставов без поражения кожи и слизистых оболочек, отсутствие энзезитов, отрицательный результат теста на HLA-B27 и клиническая картина в целом, а также отсутствие убедительных данных в пользу ревматических заболеваний позволили предположить наличие артрита, ассоциированного с ВИЧ-инфекцией. Диагноз верифицирован при выявлении ВИЧ-инфекции по данным ИФА.

Таким образом, в настоящее время продолжают накапливаться знания об особенностях течения поражения суставов и другой ревматической патологии на фоне ВИЧ-инфекции. Возможность ее существования под «маской» ревматического заболевания, а также взаимное отягощение любого из заболеваний и СПИДа должны учитываться в практике врачей всех специальностей, особенно в условиях стационара, где концентрируются тяжелые и сложные в диагностическом отношении пациенты.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Буханова ДВ, Белов БС. Поражение суставов при ВИЧ-инфекции. Медицинский совет. 2018;(9):82-7.
[Bukhanova DV, Belov BS. Joint damage in HIV positive patients. *Meditinskii sovet*. 2018;(9):82-7. (In Russ.)].
2. Fauci AS. The immunodeficiency virus. Infectivity and mechanisms of pathogenesis. *Science*. 1988 Feb 5;239(4840):617-22. doi: 10.1126/science.3277274.
3. Shah D, Flanigan T, Lally E. Routine screening for HIV in rheumatology practice. *J Clin Rheumatol*. 2011 Apr;17(3):154-6. doi: 10.1097/RHU.0b013e318214c119.
4. Rosenberg ZS, Norman A, Solomon G. Arthritis associated with HIV infection: radiographic manifestations. *Radiology*. 1989 Oct;173(1):171-6. doi: 10.1148/radiology.173.1.2781004.
5. Cunha BM, Mota LM, Pileggi GS, et al. HIV/AIDS and rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev*. 2015 May;14(5):396-400. doi: 10.1016/j.autrev.2015.01.001. Epub 2015 Jan 8.
6. Adizie T, Moots RJ, Hutchinson B, et al. Inflammatory arthritis in HIV positive patients: A practical guide. *BMC Infect Dis*. 2016 Mar 1;16:100. doi: 10.1186/s12879-016-1389-2.
7. Yao Q, Frank M, Glynn M, Altman RD. Rheumatic manifestations in HIV-1 infected in-patients and literature review. *Clin Exp Rheumatol*. Sep-Oct 2008;26(5):799-806.
8. Fox C, Walker-Bone K. Evolving spectrum of HIV-associated rheumatic syndromes. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2015 Apr;29(2):244-58. doi: 10.1016/j.berh.2015.04.019. Epub 2015 May 23.
9. Reveille JD. Rheumatic manifestations of human immunodeficiency virus infection. In: Firestein GS, Budd RC, Schermer G, et al, editors. *Kelley and Firestein's Textbook of Rheumatology*. 10th edition. Philadelphia: Elsevier; 2017. P. 1929-42.
10. Mody GM, Parke FA, Reveille JD. Articular manifestations of human immunodeficiency virus infection. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2003 Apr;17(2):265-87. doi: 10.1016/s1521-6942(03)00003-2.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

23.06.2020/10.08.2020/17.08.2020

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.

Малышенко О.С. <https://orcid.org/0000-0001-6713-2049>

Раскина Т.А. <https://orcid.org/0000-0002-5804-4298>

Аверкиева Ю.В. <https://orcid.org/0000-0001-8020-4545>

Протасова Т.В. <https://orcid.org/0000-0001-8003-577X>

Дубаева А.М. <https://orcid.org/0000-0003-2787-9812>

Успешное применение ингибитора интерлейкина 17А (иксекизумаба) в лечении псориатического артрита

Дадалова А.М., Василенко Е.А., Самигуллина Р.Р., Мазуров В.И.

ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова»

Минздрава России, Санкт-Петербург

Россия, 191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41

Псориатический артрит (ПсА) представляет собой хроническое иммуноопосредованное заболевание из группы спондилоартритов, характеризующееся поражением опорно-двигательного аппарата с широким спектром различных клинических проявлений, обычно ассоциированное с псориазом. Основная роль в патогенезе PsA и псориаза принадлежит активации оси интерлейкин (ИЛ) 23/ИЛ17. При недостаточной эффективности нестероидных и синтетических базисных противовоспалительных препаратов рекомендовано назначение генно-инженерных биологических препаратов. В последние годы достигнуты существенные успехи в лечении PsA с использованием ингибиторов фактора некроза опухоли α (иФНО α) и ингибиторов ИЛ (иИЛ) 12/23. Однако в ряде случаев указанная терапия не дает желаемого эффекта, и поиск новых средств лечения PsA представляется актуальной задачей.

В статье приведено клиническое наблюдение, демонстрирующее эффективность иИЛ17А иксекизумаба (Талс) у пациента с высокой активностью PsA и рецидивирующими увеитом обоих глаз. Терапия иксекизумабом привела к положительной динамике в виде уменьшения выраженности суставного синдрома и псориаза, нормализации острофазовых показателей. При оценке активности PsA в динамике на фоне применения иксекизумаба в течение года отмечалось снижение СОЭ в среднем с 72 до 19 мм/ч, уровня СРБ с 162,1 до 0 мг/л, BSA с 51 до 0,25%, PASI с 43,6 до 0, DAPSA с 78,2 до 2, ASDAS-СРБ с 5,11 до 1,12, BASDAI с 4,85 до 1, BASFI с 5,3 до 0,7, BASMI с 5,0 до 2,6, MASES с 6 до 0, LEI с 2 до 0, SPARCC с 6 до 0, NAPSI с 28 до 8.

Таким образом, данный клинический случай является примером успешного лечения иИЛ17 иксекизумабом PsA с рецидивирующим увеитом у пациента, ранее получавшего без эффекта три препарата из группы иФНО α .

Ключевые слова: псориатический артрит; увеит; иксекизумаб.

Контакты: Анна Михайловна Дадалова; dadalova-anna@mail.ru

Для ссылки: Дадалова АМ, Василенко ЕА, Самигуллина РР, Мазуров ВИ. Успешное применение ингибитора интерлейкина 17А (иксекизумаба) в лечении псориатического артрита. Современная ревматология. 2020;14(4):165–170. DOI: [10.14412/1996-7012-2020-4-165-170](https://doi.org/10.14412/1996-7012-2020-4-165-170)

Successful use of the interleukin-17A inhibitor (ixekizumab) in the treatment of psoriatic arthritis

Dadalova A.M., Vasilenko E.A., Samigullina R.R., Mazurov V.I.

*I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg
41, Kirochnaya St., Saint Petersburg 191015, Russia*

Psoriatic arthritis (PsA) is a chronic immune-mediated disease from a group of spondyloarthritis, which is characterized by damage to the musculoskeletal system with a wide range of different clinical manifestations and is usually associated with psoriasis. Activation of the interleukin (IL) 23/IL17 axis plays a key role in the pathogenesis of PsA and psoriasis. When non-steroidal and synthetic disease-modifying antirheumatic drugs are insufficiently effective, biological drugs are recommended. In recent years, there have been considerable advances in PsA treatment with tumor necrosis factor- α (IFN- α) inhibitors and IL-12/23 inhibitors. However, in some cases, this therapy fails to provide the desired effect and a search for new treatments for PsA seems to be an urgent task.

The paper describes a clinical case demonstrating the efficacy of the IL17A inhibitor ixekizumab in a patient with high PsA activity and recurrent uveitis in both eyes. Ixekizumab therapy resulted in positive changes as the reduced severity of articular syndrome and psoriasis and normalization of acute phase parameters. Assessing the activity of PsA over time when using ixekizumab during a year showed an average decrease in ESR from 72 to 19 mm/h, in CRP from 162.1 to 0 mg/L, BSA from 51 to 0.25%, PASI from 43.6 to 0, DAPSA from 78.2 to 2, ASDAS-SRB from 5.11 to 1.12, BASDAI from 4.85 to 1, BASFI from 5.3 to 0.7, BASMI from 5.0 to 2.6, MASES from 6 to 0, LEI from 2 to 0, SPARCC from 6 to 0, and NAPSI from 28 to 8.

Thus, this clinical case is an example of successful treatment with the IL17 inhibitor ixekizumab for PsA with recurrent uveitis in the patient who has previously received three drugs from the TNF α group without any effect.

Keywords: psoriatic arthritis; uveitis; ixekizumab.

Contact: Anna Mikhaylovna Dadalova; dadalova-anna@mail.ru

For reference: Dadalova AM, Vasilenko EA, Samigullina RR, Mazurov VI. Successful use of the interleukin-17A inhibitor (ixekizumab) in the treatment of psoriatic arthritis. Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal. 2020;14(4):165–170.

DOI: [10.14412/1996-7012-2020-4-165-170](https://doi.org/10.14412/1996-7012-2020-4-165-170)

Таблица 1. Препараты, подавляющие функцию ИЛ23 или ИЛ17

Table 1. Drugs that suppress the function of IL23 or IL17

МНН	Мишень	Дата утверждения FDA и показания к назначению
Устекинумаб	p40 субъединица (ИЛ12 и ИЛ23)	2009 г. – псориаз, 2013 г. – ПсА
Гуселькумаб	p19 субъединица (ИЛ23)	2017 г. – псориаз
Тилдракизумаб	p19 субъединица (ИЛ 23)	2018 г. – псориаз
Рисанкизумаб	p19 субъединица (ИЛ23)	Не одобрено
Мирикизумаб (NCT03482011)	p19 субъединица (ИЛ23)	Не одобрено
Секукинумаб	ИЛ17A	2015 г. – псориаз, 2016 г. – ПсА
Иксекизумаб	ИЛ17A	2016 г. – псориаз, 2017 г. – ПсА
Бимекизумаб	ИЛ17A и ИЛ17F	Не одобрено
Бродалумаб	ИЛ17RA (ИЛ17A, ИЛ17E, ИЛ17F)	2017 г. – псориаз
Нетакимаб	ИЛ17A	Не одобрено

Примечание. МНН – международное непатентованное наименование; FDA – Food and Drug Administration (Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США).

Note. INN – international non-proprietary name; FDA – Food and Drug Administration.

Псориатический артрит (ПсА) – хроническое иммуноопосредованное заболевание из группы спондилоартритов (СпА), характеризующееся поражением опорно-двигательного аппарата с широким спектром различных клинических проявлений, обычно ассоциированное с псориазом. В клинической картине превалируют воспаление периферических суставов (артрит), энтезисов (энтезит) и сухожилий пальцев кистей и стоп (теносиновит, дактилит), поражение осевого скелета (позвоночника и крестцово-подвздошных сочленений), из внесуставных проявлений характерно поражение кожи, ногтей и органа зрения (uveит) [1].

ПсА приводит к прогрессирующему поражению опорно-двигательного аппарата, ухудшению качества жизни с быстро наступающей инвалидацией. В терапии СпА, как и многих других ревматических заболеваний, основным подходом является стратегия «Лечение до достижения цели» («treat to target»), направленная на достижение ремиссии или низкой активности заболевания. У таких пациентов применяются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), глюкокортикоиды (ГК), синтетические базисные противовоспалительные препараты (БПВП), генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) [2].

Несмотря на существенные успехи, связанные с внедрением в клиническую практику ГИБП, в частности ингибиторов фактора некроза опухоли α (иФНО α) и ингибиторов интерлейкинов (иИЛ) 12/23, далеко не во всех случаях удается добиться полного купирования суставного синдрома и псориаза, а также продолжать терапию в течение длительного времени из-за развития вторичной неэффективности. Поэтому в последние годы проводилось изучение патогенеза ПсА для выявления новых мишней терапии. В ряде исследований доказано, что в основе патогенеза псориаза и ПсА лежит активация оси ИЛ23/ИЛ17A, а ФНО α играет

вспомогательную роль в развитии воспаления за счет синергизма с ИЛ17A, стимуляции развития и созревания миелоидных дендритных клеток [3].

ИЛ23 стимулирует дифференцировку, активацию, пролиферацию клеток Th17, которые способствуют выработке эффекторных цитокинов, таких как ИЛ17A и ИЛ22 [4–6]. Основные мишени ИЛ17 при псориазе включают кератиноциты, эндотелиальные клетки и клетки врожденного иммунитета [7]. В кератиноцитах ИЛ17 стимулирует выработку антимикробных пептидов: (липокалин 2, белки S100A – S100A7, псориазин – и β -дифенцины), провоспалительных цитокинов и хемокинов (ИЛ1 β , ФНО α , ИЛ6, ИЛ17C, CXCL1, CXCL3, CXCL5, CXCL8 – ИЛ-8 – и CCL20) и пропролиферативных цитокинов (ИЛ19) [7–9]. Провоспалительное и прокоагулянтное действие ИЛ17 на эндотелиальные клетки связано с увеличением выработки ИЛ6, ИЛ8 и молекулы внутриклеточной адгезии 1 [6, 7]. Более того, опосредованная ИЛ17 эндотелиальная дисфункция может способствовать развитию сердечно-сосудистых заболеваний при псориазе и ПсА [7]. Наконец, ИЛ17A оказывает провоспалительное действие на антигенпрезентирующие клетки, включая макрофаги [9]. Также ИЛ17A влияет на метаболизм костной ткани, участвуя как в ее разрушении, так и в формировании [10]. ИЛ17A-продуцирующие клетки в большом количестве обнаруживаются в сыворотке, синовиальной жидкости и псориатических бляшках у пациентов с ПсА, при этом число клеток коррелирует с тяжестью заболевания [11].

Центральная роль ИЛ23 и ИЛ17A в патогенезе псориаза и ПсА обусловила появление новых ГИБП, подавляющих эти цитокины (табл. 1) [3, 12, 13].

В России на данный момент зарегистрированы для лечения ПсА три препарата из группы ингибиторов ИЛ17: иксекизумаб, нетакимаб и секукинумаб. Различия между ними представлены в табл. 2.

Таблица 2. Различия иксекизумаба, нетакимаба и секукинумаба
Table 2. Differences in ixekizumab, netakimab, and secukinumab

Иксекизумаб	Нетакимаб	Секукинумаб
Гуманизированное антитело, нейтрализующее ИЛ17А (гомодимеры ИЛ17А и гетеродимеры ИЛ17А/Ф), характеризуется более высокой связывающей способностью с ИЛ17 по сравнению с секукинумабом (соответственно ~200 пМ и <3 пМ)	Рекомбинантное антитело против ИЛ17А	Человеческое антитело, нейтрализующее ИЛ17А
Проведено отдельное клиническое исследование для популяции пациентов с неэффективностью/непереносимостью иФНО α	Не проводилось отдельное клиническое исследование для популяции пациентов с неэффективностью/непереносимостью иФНО α	Не проводилось отдельное клиническое исследование для популяции пациентов с неэффективностью/непереносимостью иФНО α
Не требуется увеличения дозы у пациентов с неэффективностью иФНО α	Не требуется увеличения дозы у пациентов с неэффективностью иФНО α	У пациентов с неэффективностью иФНО α рекомендовано двукратное увеличение дозы (с 150 до 300 мг в месяц)
<i>Режим дозирования:</i> в 1-й день лечения препарат вводят в дозе 160 мг (2 инъекции по 80 мг каждая), в дальнейшем – 1 раз каждые 4 нед в дозе 80 мг (1 инъекция). У пациентов с сопутствующим среднетяжелым или тяжелым псориазом используется режим дозирования, рекомендуемый для бляшечного псориаза	<i>Режим дозирования:</i> разовая доза – 120 мг (2 подкожные инъекции); индукция – 0-я, 1-я, 2-я нед. Поддерживающая терапия: а) 1 раз в 2 нед с 4-й по 10-ю неделю включительно; б) далее с 14-й недели 1 раз в 4 нед	<i>Режим дозирования:</i> 150 мг п/к на 0-й, 1-й, 2-й, 3-й неделях с последующим ежемесячным введением. Для пациентов с неадекватным ответом на терапию иФНО α или с сопутствующим среднетяжелым и тяжелым псориазом рекомендуемая доза составляет 300 мг п/к на 0-й, 1-й, 2-й, 3-й неделях с последующим ежемесячным введением. Каждую дозу 300 мг вводят в виде 2 отдельных п/к инъекций по 150 мг

Примечание. П/к – подкожно.
Note. SC – subcutaneously.

Одним из показаний к назначению ГИБП у пациентов с ПсА является рецидивирующий увеит, не купирующийся синтетическими БПВП, частые обострения которого ведут к прогрессирующему снижению остроты зрения и, следовательно, к ухудшению качества жизни с быстрой инвалидизацией. По данным ряда исследований, хорошую эффективность при увеите у больных СпА продемонстрировали иФНО α (адалимумаб, инфликсимаб, голимумаб, цертолизумаба пэгол) [14–17]. Однако в связи с нередко развивающейся вторичной неэффективностью этих препаратов, существует потребность в альтернативных вариантах лечения.

Первоначальное исследование с участием небольшого числа пациентов с хроническим неинфекционным увеитом показало, что блокирование ИЛ17А секукинумабом может привести к улучшению остроты зрения либо к уменьшению внутриглазного воспаления [18]. Однако анализ нескольких последующих рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований (ID ClinicalTrials.gov: NCT00995709, NCT01032915, NCT01095250) с участием 274 пациентов дал неутешительные результаты. Не обнаружено статистически значимых различий в частоте рецидивов увеита в группах подкожного введения секукинумаба и плацебо [19]. Тем не менее лечение секукинумабом позволяло сократить срок использования назначенных пациенту иммуносупрессоров [19]. Кроме того, в многоцентровом рандомизированном двойном слепом исследовании с ранжированием доз (ClinicalTrials.gov ID: NCT00685399) внутривенное введение секукинумаба было эффективным, хорошо переносилось и обеспечивало стероидсберегающий эффект при активном неинфекционном промежуточном увеите, заднем

uveите и панувеите. Это исследование показало, что при подкожном введении секукинумаба доза препарата могла быть недостаточной [20, 21].

Пока не получены данные клинических исследований эффективности иксекизумаба и нетакимаба при увеите.

Примером успешного лечения иксекизумабом (Талс) больного с высокой активностью ПсА и рецидивирующим увеитом обоих глаз служит следующее наблюдение.

Пациент П., 34 лет, с длительным анамнезом ПсА обратился за консультацией в Центр генно-инженерной биологической терапии (ГИБТ) ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» (СЗГМУ им. И.И. Мечникова) в июле 2019 г. с жалобами на распространенные псориатические высыпания на коже верхних, нижних конечностей, туловища и волосистой части головы, псориатические изменения ногтей, боль в мелких суставах кистей и стоп, лучезапястных, коленных, голеностопных суставах, шейном и поясничном отделах позвоночника, утреннюю скованность в течение 3–4 ч, болезненность в области I и VII грудино-реберных сочленений, а также прикрепления ахиллова сухожилия к пятончным костям, большого вертела бедренной кости.

Из анамнеза известно, что в 2002 г. после перенесенной острой респираторной вирусной инфекции (ОРВИ) появились субфебрилитет, конъюнктивит, артрит правого плечевого сустава, коленных суставов, резь при мочеиспускании, баланопостит, псориатические бляшки на волосистой части головы и в подмышечной области. При госпитализации в профильное учреждение был установлен диагноз «реактивный артрит», получал противовирусную терапию, инфузии ГК, плазмаферез (№3), преднизолон 20 мг/сут, сульфасалазин 2 г/сут



Рис. 1. Пациент П. на момент первого введения иксекизумаба (29.07.2019 г.; а–в)

Fig. 1. Patient P. at the first ixekizumab administraton (July 29, 2019; a–c)

с положительным эффектом. После выписки пациент продолжил прием ГК с постепенным снижением дозы до полной отмены в течение 6 мес, сульфасалазин был отменен в связи с повышением уровня трансаминаз.

С 2002 по 2009 г. – неоднократные госпитализации в офтальмологические стационары по поводу рецидивирующегоuveита, у ревматолога не наблюдался, принимал НПВП с умеренным эффектом, сохранялись «дежурные бляшки» на разгибательной поверхности локтевых суставов, волосистой части головы, голенях.

В 2009 г. появились боль в лучезапястных суставах, боль и скованность в шейном отделе позвоночника, в связи с чем был госпитализирован в ревматологическое отделение с диагнозом «реактивный артрит с возможностью трансформации в анкилозирующий спондилит». В качестве базисной терапии был назначен лефлуномид, прием которого пациент прекратил через 2 мес после выписки из-за высокой стоимости.

С 2009 по 2015 г. у ревматолога не наблюдался, отмечал постепенное нарастание боли в лучезапястных, локтевых, коленных, голеностопных суставах, шейном отделе позвоночника, постоянно принимал НПВП (диклофенак 200–300 мг/сут, доза выбрана пациентом самостоятельно в связи с интенсивностью болевого синдрома), сохранялись «дежурные бляшки» на разгибательной поверхности локтевых суставов, волосистой части головы, голенях.

В феврале 2015 г. госпитализирован в Клиническую ревматологическую больницу №25. В этот период отмечалось



Рис. 2. Пациент П. через 6 мес терапии иксекизумабом (февраль 2020 г.; а–в)

Fig. 2. Patient P. after 6-month ixekizumab therapy (February 2020; a–c)

повышение СОЭ до 68–54 мм/ч, уровня СРБ до 67–66 мг/л. При рентгенологическом исследовании выявлен двусторонний сакроилиит в стадии анкилозирования. Верифицирован диагноз: ПсА, ассоциированный с HLA-B27, хронический рецидивирующий иридоциклит обоих глаз. Получал дексаметазон 8 мг (№3), назначены метотрексат 15 мг/нед (при попытке увеличения дозы – повышение уровня трансаминаз), преднизолон 5 мг/сут. После выписки, несмотря на продолжение назначенной терапии, наблюдалось постепенное нарастание проявлений суставного синдрома, прогрессирование псoriатических высыпаний на разгибательных поверхностях локтевых суставов, волосистой части головы, в области голеней. Консультирован отборочной комиссией центра ГИБТ СЗГМУ им. И.И. Мечникова, с августа 2015 г. была начата терапия иФНОα инфликсимабом (Ремикейд) 5 мг/кг – 400 мг на одну инфузию, которая проводилась до декабря 2016 г. с положительным эффектом. В связи с повышением активности артрита с февраля 2017 г. инфликсимаб был заменен на адалимумаб (Хумира) 40 мг подкожно 1 раз в 2 нед с положительным эффектом: в течение 3 мес отмечался полный регресс псoriатических высыпаний, суставного синдрома. С мая 2018 г. –

ускользание эффекта после двухмесячной нерегулярной терапии метотрексатом и адалимумабом на фоне ОРВИ, к лечению был добавлен метипред по 8 мг/сут. В связи с сохраняющейся высокой активностью заболевания, прогрессированием кожного синдрома, рецидивамиuveита (4 эпизода с мая 2018 г.) с февраля 2019 г. адалимумаб был заменен на цертолизумаб пэгол (Симзия) с положительным эффектом лишь во время индукции терапии.

Во время госпитализации с 01.07 по 17.07 2019 г. при обследовании наблюдалась высокая активность (СОЭ 62–65–72 мм/ч, СРБ – 162, 1 мг/л), при рентгенографии кистей и стоп – отрицательная динамика по сравнению с 2017 г. Проводилась пульс-терапия метилпреднизолоном по 250 мг (№3), увеличена доза метипреда до 12 мг/сут с незначительным эффектом, сохранялась потребность в ежедневном приеме НПВП (диклофенак 200–300 мг/сут).

С 29.07.2019 г. инициирована терапия ингибитором ИЛ17 иксекизумабом (Талс) в 1-й день – 160 мг, затем по 80 мг 1 раз в 2 нед в первые 12 нед и в дальнейшем по 80 мг каждые 4 нед (рис. 1, а–в). Наблюдались уменьшение проявлений суставного и кожного синдромов, нормализация остро-фазовых показателей. В настоящее время у больного периодически отмечается боль при нагрузке в коленных суставах, поясничном отделе позвоночника, сохраняются гиперпигментированные пятна в области разрешившихся бляшек на коже верхних и нижних конечностей, туловища (рис. 2, а–в). На фоне терапии иксекизумабом была снижена доза

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ / CLINICAL OBSERVATIONS

метилпреднизолона с 12 до 4 мг/сут, уменьшилась потребность в НПВП, что позволило их отменить.

В марте 2020 г. введение очередной дозы иксекизумаба было отложено на 1 нед из-за ОРВИ, осложнившейся односторонним средним отитом. После этого наблюдалось появление единичных псoriатических бляшек диаметром до 1 см, рецидивировал увеит левого глаза, который был купирован местной терапией ГК и НПВП. В дальнейшем пациент чувствовал себя удовлетворительно, было продолжено лечение иксекизумабом по 80 мг 1 раз в 4 нед, метотрексатом 15 мг/нед, метилпреднизолоном 4 мг/сут. Динамика активности ПсА на фоне терапии представлена в табл. 3.

Таким образом, на момент обращения у пациента имелась высокая активность ПсА с рецидивами увеита, выраженным поражением кожи и ногтей, суставным синдромом, энте-зитами, потребностью в ежедневном приеме НПВП и ГК на фоне терапии цертолизумаба пэголом, метотрексатом 15 мг/нед, метипредом 12 мг/сут, с вторичной неэффективностью в анамнезе иФНО α инфликсимаба и адалимумаба, невозможностью увеличения дозы БПВП в связи с повышением уровня трансамина. Хотя при аксиальных СпА с поражением глаз предпочтение отдается использованию иФНО α , наше клиническое

Таблица 3. Динамика активности ПсА на фоне терапии
Table 3. PsA activity changes during therapy

Показатель	Июль 2019 г.	Январь 2020 г.	Июль 2020 г.
СОЭ, мм/ч	72	18	19
СРБ, мг/л	162,1	2,6	0
BSA, %	51	51	0,25
PASI	43,6	19,7	0
DAPSA	78,2	13,26	2
ASDAS-СРБ	5,11	1,41	1,12
BASDAI	4,85	1,6	1
BASFI	5,3	1,4	0,7
BASMI	5,0	3,7	2,6
MASES	6	0	0
SPARCC	6	0	0
LEI	2	0	0
NAPSI	28		8

Примечание. BSA – Body Surface Area; PASI – Psoriasis Area Severity Index; DAPSA – Disease Activity in Psoriatic Arthritis; ASDAS-СРБ – Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score по уровню СРБ; BASDAI – Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; BASFI – Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index; BASMI – Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index; MASES – Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score; SPARCC – SPondyloArthritis Research Consortium of Canada; LEI – Leeds Enthesitis Index; NAPSI – NAil Psoriasis Severity Index.

наблюдение демонстрирует успешное лечение иИЛ17 иксекизумабом (Талс) ПсА и рецидивирующего увеита у пациента даже после неэффективности трех иФНО α .

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.
[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]
2. Raychaudhuri SP, Wilken R, Sukhov AC, et al. Management of psoriatic arthritis: Early diagnosis, monitoring of disease severity and cutting edge therapies. *J Autoimmun*. 2017 Jan;76:21-37. doi: 10.1016/j.jaut.2016.10.009. Epub 2016 Nov 9.
3. Blauvelt A, Chiricozzi A. The Immunologic Role of IL-17 in Psoriasis and Psoriatic Arthritis Pathogenesis. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2018 Dec;55(3):379-390. doi: 10.1007/s12016-018-8702-3.
4. Rizzo HL, Kagami S, Phillips KG, et al. IL-23-mediated psoriasis-like epidermal hyperplasia is dependent on IL-17A. *J Immunol*. 2011 Feb 1;186(3):1495-502. doi: 10.4049/jimmunol.1001001. Epub 2010 Dec 20.
5. Fitch E, Harper E, Skorcheva I, et al. Pathophysiology of psoriasis: recent advances on IL-23 and Th17 cytokines. *Curr Rheumatol Rep*. 2007 Dec;9(6):461-7. doi: 10.1007/s11926-007-0075-1.
6. Yoshiga Y, Goto D, Segawa S, et al. Invariant NKT cells produce IL-17 through IL-23-dependent and -independent pathways with potential modulation of Th17 response in collagen-induced arthritis. *Int J Mol Med*. 2008 Sep;22(3):369-74.
7. Chiricozzi A, Krueger JG. IL-17 targeted therapies for psoriasis. *Expert Opin Investig Drugs*. 2013 Aug;22(8):993-1005. doi: 10.1517/13543784.2013.806483. Epub 2013 Jun 3.
8. Chiricozzi A, Guttman-Yassky E, Suarez-Farinás M, et al. Integrative responses to IL-17 and TNF- α in human keratinocytes account for key inflammatory pathogenic circuits in psoriasis. *J Invest Dermatol*. 2011 Mar;131(3):677-87. doi: 10.1038/jid.2010.340. Epub 2010 Nov 18.
9. Erbel C, Akhavanpoor M, Okuyucu D, et al. IL-17A influences essential functions of the monocyte/macrophage lineage and is involved in advanced murine and human atherosclerosis. *J Immunol*. 2014 Nov 1;193(9):4344-55. doi: 10.4049/jimmunol.1400181. Epub 2014 Sep 26.
10. Croes M, Oner FC, van Neerven D, et al. Proinflammatory T cells and IL-17 stimulate osteblast differentiation. *Bone*. 2016 Mar;84:262-70. doi: 10.1016/j.bone.2016.01.010
11. Fragoulis GE, Siebert S, McInnes IB. Therapeutic targeting of IL-17 and IL-23 cytokines in immune-mediated disease. *Annu Rev Med*. 2016;67:337-53. doi: 10.1146/annurev-med-051914-021944. Epub 2015 Nov 4.
12. Gaspari AA, Tyring S. New and emerging biologic therapies for moderate-to-severe plaque psoriasis: mechanistic rationales and

- recent clinical data for IL-17 and IL-23 inhibitors. *Dermatol Ther*. Jul-Aug 2015;28(4):179-93. doi: 10.1111/dth.12251.
13. Blauvelt A, Lebwohl MG, Bissonnette R. IL-23/IL-17A dysfunction phenotypes inform possible clinical effects from anti-IL-17A therapies. *J Invest Dermatol*. 2015 Aug; 135(8):1946-1953. doi: 10.1038/jid.2015.144. Epub 2015 Mar 24.
14. Levy-Clarke G, Nussenblatt R. Does anti-TNF therapy decrease the incidence of anterior uveitis in patients with ankylosing spondylitis? *Nat Clin Pract Rheumatol*. 2006 Feb;2(2):72-3. doi: 10.1038/ncprheum0097.
15. Wendling DJA, Reilly P, Jalundwala Y, et al. Comparing the risk of developing uveitis in patients initiating antitumor necrosis factor therapy for ankylosing spondylitis: an analysis of a large US claims database. *Curr Med Res Opin*. 2014 Dec;30(12):2515-21. doi: 10.1185/03007995.2014.969368. Epub 2014 Oct 8.
16. Calvo-Rio V, Blanco R, Santos-Gomez M, et al. Golimumab in refractory uveitis related to spondyloarthritis. Multicenter study of 15 patients. *Semin Arthritis Rheum*. 2016 Aug; 46(1):95-101. doi: 10.1016/j.semarthrit.2016.03.002. Epub 2016 Mar 9.
17. Hernandez M, Mesquida M, Llorens V, et al. THU0381 Certolizumab pegol is effective in uveitis associated to spondyloarthritis refractory to other tumour necrosis factor inhibitors. *Ann Rheum Dis*. 2017; 76(Suppl 2):350.
18. Hueber W, Patel DD, Dryja T, et al. Effects of AIN457, a fully human antibody to interleukin-17A, on psoriasis, rheumatoid arthritis, and uveitis. *Sci Transl Med*. 2010 Oct 6;2(52):52ra72. doi: 10.1126/scitranslmed.3001107.
19. Dick AD, Tugal-Tutkun I, Foster S, et al. Secukinumab in the treatment of noninfectious uveitis: results of three randomized, controlled clinical trials. *Ophthalmology*. 2013 Apr;120(4):777-87. doi: 10.1016/j.ophtha.2012.09.040. Epub 2013 Jan 3.
20. Zhong Z, Su G, Kijlstra A, Yang P. Activation of the interleukin-23/interleukin-17 signalling pathway in autoinflammatory and autoimmune uveitis. *Prog Retin Eye Res*. 2020 May 16;100866. doi: 10.1016/j.preteyeres.2020.100866. Online ahead of print.
21. Letko E, Yeh S, Foster CS, et al. Efficacy and safety of intravenous secukinumab in noninfectious uveitis requiring steroid-sparing immunosuppressive therapy. *Ophthalmology*. 2015 May;122(5):939-48. doi: 10.1016/j.ophtha.2014.12.033. Epub 2015 Jan 29

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

28.09.2020/5.11.2020/7.11.2020

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.

Дадалова А.М. <https://orcid.org/0000-0001-5656-2916>
 Василенко Е.А. <https://orcid.org/0000-0003-2153-5429>
 Самигуллина Р.Р. <https://orcid.org/0000-0002-6341-3334>
 Мазуров В.И. <https://orcid.org/0000-0002-0797-2051>

Александру Михайловичу Лила – 60 лет

Aleksandr Mikhailovich Lila is 60 years old

Исполнилось 60 лет директору ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» Александру Михайловичу Лила – известному российскому ревматологу, опытному клиницисту, талантливому ученому и педагогу, организатору здравоохранения.

Александр Михайлович родился на Украине, в Черкасской области, где окончил среднюю школу с золотой медалью. В 1978 г. поступил в Военно-медицинскую академию им. С.М. Кирова (ВМедА им. С.М. Кирова) в Ленинграде, которую также окончил с отличием в 1984 г. На протяжении 5 лет проходил службу в рядах Вооруженных сил, занимая должности врача поликлиники и ординатора терапевтического отделения госпиталя. Уже тогда у него проявилась склонность к аналитической исследовательской работе. Оказывая медицинскую помощь молодому пополнению в условиях гарнизона в южных регионах страны, он кропотливо собирал и анализировал клинический материал.

В 1989 г. А.М. Лила поступил в аспирантуру ВМедА им. С.М. Кирова и уже на первом году обучения опубликовал данные своих наблюдений в престижном научном журнале «Терапевтический архив», описав вспышку реактивного артрита в организованном коллективе. Тема кандидатской диссертации А.М. Лила являлась абсолютно новаторской для того времени: изучение динамики содержания и базальной секреции основных провоспалительных цитокинов при ревматоидном артите (РА). Его научным руководителем был профессор В.И. Мазуров.

В 1992 г. после окончания аспирантуры при кафедре факультетской терапии (ныне кафедра гематологии и клинической иммунологии) и защиты диссертации Александр Михайлович был назначен на должность ординатора ревматологического отделения, преподавателя кафедры. С тех пор он не прерывает свою педагогическую деятельность.

Работая в ВМедА им. С.М. Кирова, он впервые установил патогенетические связи между, казалось бы, разными формами патологии – РА и неходжкинскими злокачественными лимфомами. Это позволило сформулировать концепцию общего патогенеза этих заболеваний и разработать метод интенсификации терапии РА по модифицированным протоколам лечения лимфом. В 1999 г. А.М. Лила защитил докторскую диссертацию, посвященную гематологическим синдромам при ревматических заболеваниях, ее важное практическое значение сохраняется и в настоящее время.



В 2000 г., после увольнения из Вооруженных сил, А.М.Лила перешел на работу в Санкт-Петербургскую медицинскую академию последипломного образования (СПбМАПО) на должность профессора кафедры терапии и ревматологии им. Э.Э. Эйхвальда, которую возглавлял его учитель – академик РАМН, главный терапевт Санкт-Петербурга и Северо-Западного федерального округа В.И. Мазуров. Активная педагогическая деятельность Александра Михайловича способствовала дальнейшему развитию кафедры и специальности в целом. Он обогатил и расширил образовательные циклы для слушателей – терапевтов и ревматологов Санкт-Петербурга. Тогда же Александр Михайлович становится профессором-консультантом в Санкт-Петербургской клинической ревматологической больнице №25 и Ленинградской областной клинической больнице. Здесь он много времени уделяет работе с больными, инициирует новые научные исследования, результаты которых в последующем легли в основу докторских диссертаций.

В 2001 г. А.М. Лила был избран ученым секретарем диссертационного совета по внутренним болезням, кардиологии и эндокринологии СПбМАПО, заместителем председателя проблемной комиссии по терапевтическим специальностям, членом Экспертного совета по ревматологии при Минздраве Российской Федерации. В 2004 г. он назначен на должность ученого секретаря СПбМАПО, а затем и проректора академии.

На протяжении почти 10 лет, начиная с 2009 г., А.М. Лила исполнял обязанности главного специалиста-ревматолога Комитета по здравоохранению Санкт-Петербурга, анализировал заболеваемость костно-мышечной патологией, предлагал и реализовывал мероприятия, направленные на улучшение диагностики, профилактики и лечения ревматических заболеваний. Одновременно он вел исследования, посвященные различным вопросам внутренней патологии, сочетанию ревматических и онкогематологических заболеваний, медико-социальным аспектам заболеваний опорно-двигательного аппарата.

В 2011 г. Александр Михайлович был назначен исполняющим обязанности ректора Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И.И. Мечникова на период ее реорганизации. Вместе с ректором СПбМАПО профессором О.Г. Хурцилавой он занимался преобразованием двух старейших учебных заведений страны, являвшихся всемирно известными научными школами, – СПбМАПО

и Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И.И. Мечникова – в ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России. Эта работа была завершена в 2011 г. и позволила обеспечить высокую конкурентоспособность вновь созданного университета, его лидерство в сфере непрерывного медицинского образования – в настоящее время университет входит в топ лучших медицинских ВУЗов страны. До 2017 г. профессор А.М. Лила занимал должность проректора по учебной работе университета.

В 2017 г. он был назначен исполняющим обязанности директора, а в 2018 г. избран директором ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» (ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой).

Сохраняя лучшие традиции отечественной школы ревматологов, А.М. Лила сформулировал основную миссию института: инновационная научно-исследовательская деятельность в области ревматологии; высокоэффективная ревматологическая помощь; подготовка квалифицированных специалистов-ревматологов; научно-методическое руководство ревматологической службой страны.

Александр Михайлович – талантливый руководитель с огромным опытом организационной работы, обладающий несомненными лидерскими качествами. «Наша цель – не просто назначить лечение, которое уже известно, – считает он, – а быть на острие инноваций, создавать и активно внедрять современные технологии», «нести максимальную нагрузку – разрабатывать клинические рекомендации, новые методы диагностики, лечения и профилактики заболеваний, все это опробовать и транслировать ревматологическому сообществу».

В 2019 г. в Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования была открыта ка-

федра ревматологии, которую возглавил профессор А.М. Лила. Клинической базой кафедры стал ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой.

А.М. Лила – автор 264 печатных работ, в том числе монографий, книг, практических руководств по ревматологии.

Являясь главным редактором журнала «Современная ревматология», Александр Михайлович много сил отдает редакционной работе. За короткое время под его руководством журнал поднялся на новый уровень, увеличил показатели цитирования, в том числе международного, и был принят в реферативную базу SCOPUS.

Профессор А.М. Лила также член редколлегий журналов «Научно-практическая ревматология», «Клиницист», «Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова», член президиума Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России», вице-президент Ассоциации терапевтов Санкт-Петербурга, член президиума Санкт-Петербургского общества терапевтов им. С.П. Боткина. Он награжден тремя медалями, нагрудным знаком «Отличнику здравоохранения» Минздрава России.

Профессор А.М. Лила – крупный ученый, талантливый врач, педагог. Одновременно он тонкий, доброжелательный и отзывчивый человек, который пользуется заслуженным авторитетом и уважением в медицинском сообществе. К нему всегда можно обратиться за помощью и советом.

Редколлегия и редакция журнала «Современная ревматология», коллеги и ученики Александра Михайловича сердечно поздравляют его с юбилеем и желают ему здоровья, долгих лет творческой жизни, плодотворной научной работы на благо отечественного здравоохранения.