

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

Modern Rheumatology Journal

СОВРЕМЕННАЯ РЕВМАТОЛОГИЯ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ Издаётся с 2007 г.

Журнал включен
в реферативную
базу **SCOPUS**

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

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

Заместитель главного редактора

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

Ответственный секретарь

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

Научный редактор

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

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

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

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

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

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

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

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

2021;15(1)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ИНОСТРАННЫЕ ЧЛЕНЫ РЕДКОЛЛЕГИИ

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

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

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

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

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

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

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

Предпечатная подготовка
ООО «ИМА-ПРЕСС»

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

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

*При перепечатке материалов ссылка
на журнал обязательна.*

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

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

Современная ревматология. 2021;15(1):1–143

Подписано в печать 17.02.2021

Отпечатано в типографии «Принт Хаус»

Тираж 3000 экз.

Подписной индекс в каталоге «Роспечать»: 70678

Электронная версия журнала — на сайте издательства ООО «ИМА-ПРЕСС»: <http://mrj.ima-press.net>;

в Научной электронной библиотеке: <http://www.elibrary.ru>

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

MODERN RHEUMATOLOGY JOURNAL

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

The journal
is included in the
S C O P U S
a b s t r a c t
d a t a b a s e

2021;15(1)

EDITOR-IN-CHIEF

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

Deputy Editor-in-Chief

Professor D.A. Sychev, MD, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Rector, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Moscow

Executive Secretary

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

Scientific Editor

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

EDITORIAL BOARD

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

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

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

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

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

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

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

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, FACR, FBSR, Hon Professor of Rheumatology, the University of Florence, Florence, Italy

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

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

С О Д Е Р Ж А Н И Е

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

*Козловская Н.Л., Соловьев С.К., Асеева Е.А., Попкова Т.В., Панафидина Т.А.,
Насонов Е.Л., Лиля А.М., Меснянкина А.А., Никишина Н.Ю.*

Обновленные рекомендации EULAR/ERA–EDTA 2019 г. по терапии волчаночного нефрита. Комментарии экспертов. Часть II	9
---	---

ЛЕКЦИИ

Лиля А.М., Галушко Е.А., Гордеев А.В., Семашко А.С.

Роль микробиома в патогенезе иммуновоспалительных заболеваний (дискуссионные вопросы)	15
---	----

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Каледа М.И., Никишина И.П., Федоров Е.С., Арсеньева С.В., Шаповаленко А.Н.

Серопозитивный ювенильный ревматоидный артрит: анализ спектра клинических проявлений и терапии, по данным ретроспективного исследования	20
--	----

*Кортаева Т.В., Логинова Е.Ю., Губарь Е.Е., Корсакова Ю.Л.,
Седунова М.В., Приставский И.Н., Кушнир И.Н., Умнова И.Ф., Кудишина С.С.*

Достижение минимальной активности болезни при псориатическом артрите в зависимости от времени назначения синтетических базисных противовоспалительных препаратов, сравнительный анализ эффективности пероральной и подкожной форм метотрексата. Данные Общероссийского регистра пациентов с псориатическим артритом	27
--	----

*Ефремова А.О., Торопцова Н.В., Добровольская О.В.,
Демин Н.В., Никитинская О.А.*

Риск переломов и потребность в антиостеопоротическом лечении у больных системной склеродермией	32
--	----

*Койлубаева Г.М., Каримова Э.Р., Соловьев С.К., Асеева Е.А.,
Джузенова Ф.С., Насонов Е.Л., Джишамбаев Э.Ж., Усупбаева Д.А.,
Турусбекова А.К.*

Клинические проявления, варианты течения и осложнения артериита Такаюсу у кыргызских пациентов	38
--	----

Агафонова Е.М., Румянцева Д.Г., Смирнов А.В., Эрдес Ш.

Динамика рентгенологических изменений в тазобедренных суставах у пациентов с ранним аксиальным спондилоартритом	46
--	----

*Алексеева Л.И., Таскина Е.А., Кашиеварова Н.Г., Шарипова Е.П., Стребкова Е.А.,
Аникин С.Г., Чичасова Н.В., Раскина Т.А., Зонина Е.В., Оттева Э.Н., Шмидт Е.И.,
Якупова С.П., Виноградова И.Б., Иванова О.Н., Лиля В.А., Завадовский Б.В.,
Шестерня П.А., Лиля А.М.*

Многоцентровое проспективное исследование эффективности и безопасности гликозаминогликан-пептидного комплекса у пациентов с остеоартритом коленных суставов и коморбидностью	51
---	----

*Усова Е.В., Аверкиева Ю.В., Летаева М.В., Мальшенко О.С.,
Королева М.В., Раскина Т.А.*

Оценка эффективности и безопасности биоактивного концентрата мелкой морской рыбы у пациентов старческого возраста с остеоартритом коленных суставов	60
--	----

ОБЗОРЫ

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

Трансплантация аутологичных гемопоэтических стволовых клеток в лечении системной склеродермии. Часть 2. Безопасность и осложнения	66
--	----

Амирджанова В.Н., Каратеев А.Е.

Новые аспекты лечения боли при острых и хронических воспалительных синдромах	73
--	----

Егудина Е.Д., Триполка С.А.

Энтезит — ключ к диагнозу спондилоартрита, акцент на псориатический артрит	79
--	----

Маглеванный С.В., Нарышкин Е.А., Четина Е.В., Макаров М.А.

Перспективы использования тромбоцитарной плазмы в терапии ревматоидного артрита	87
---	----

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

*Helene Wastyn, Mathias Leys, Frederick Michels, Anne-Leen Deleu,
Evie Vereecke, Giovanni Matricali, Stefan Clockaerts*

Avascular Necrosis of the Foot and Ankle in a Patient with Systemic Sclerosis: A Case Based Review	94
--	----

<i>Нурбаева К.С., Чельдиева Ф.А., Шумилова А.А., Лиля А.М., Решетняк Т.М.</i>	
Тромбоэмболические осложнения при антифосфолипидном синдроме и анкилозирующем спондилите (два клинических случая)	98
<i>Алекберова З.С., Егорова О.Н., Голоева Р.Г., Черкасова М.В.</i>	
Антимюллеров гормон при системной красной волчанке	105
<i>Дыдыкина И.С., Коваленко П.С., Кудинский Д.М.</i>	
Применение эторикоксиба при генерализованном остеоартрите. Описание клинического случая	111
ФАРМАКОЭКОНОМИКА	
<i>Пядушкина Е.А., Деркач Е.В., Фролов М.Ю., Рогов В.А., Саласюк А.С.</i>	
Клинико-экономический анализ применения иксекизумаба у взрослых пациентов с активным псориатическим артритом в условиях здравоохранения Российской Федерации	119
<i>Древаль Р.О.</i>	
Клинико-экономическое исследование применения генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) у взрослых пациентов с активным анкилозирующим спондилитом	128
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ	
<i>Громова О.А., Торшин И.Ю., Лиля А.М., Алексеева Л.И., Таскина Е.А.</i>	
Стандартизированные формы хондроитина сульфата как патогенетическое средство лечения остеоартрита в контексте постгеномных исследований	136

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 II 9

LECTURES

Lila A.M., Galushko E.A., Gordeev A.V., Semashko A.S.

The role of microbiome in the pathogenesis of immune-mediated inflammatory diseases: controversial issues 15

ORIGINAL INVESTIGATIONS

*Kaleda M.I., Nikishina I.P., Fedorov E.S.,
Arsenyeva S.V., Shapovalenko A.N.*

Seropositive juvenile rheumatoid arthritis: analysis of the spectrum of clinical manifestations and therapy according to a retrospective study 20

*Korotaeva T.V., Loginova E.Yu., Gubar E.E., Korsakova Yu.L.,
Sedunova M.V., Pristavsky I.N., Kushnir I.N., Umnova I.F., Kudishina S.S.*

Achievement of minimal disease activity in psoriatic arthritis according to the time of administration of synthetic disease-modifying antirheumatic drugs, a comparative analysis of the efficacy of oral and subcutaneous methotrexate. Data from the All-Russian Psoriatic Arthritis Registry 27

*Efremova A.O., Toroptsova N.V., Dobrovolskaya O.V.,
Demin N.V., Nikitinskaya O.A.*

The risk of fractures and the need for anti-osteoporotic treatment in patients with systemic sclerosis 32

*Koilubaeva G.M., Karimova E.R., Solovyev S.K., Aseeva E.A.,
Dzhuzenova F.S., Nasonov E.L., Dzhishambaev E.Zh., Usupbaeva D.A.,
Turusbekova A.K.*

Clinical manifestations, course variants and complications of Takayasu arteritis in Kyrgyz patients 38

Agafonova E.M., Rummyantseva D.G., Smirnov A.V., Erdes Sh.

Time course of radiographic hip joint changes in patients with early axial spondyloarthritis 46

*Alekseeva L.I., Taskina E.A., Kashevarova N.G., Sharapova E.P.,
Strebkova E.A., Anikin S.G., Chichasova N.V., Raskina T.A., Zonova E.V.,
Otteva E.N., Schmidt E.I., Yakupova S.P., Vinogradova I.B., Ivanova O.N.,
Lila V.A., Zavadovsky B.V., Shesternya P.A., Lila A.M.*

The efficacy and safety of glycosaminoglycan-peptide complex in patients with knee osteoarthritis and comorbidity: a multicenter prospective study 51

*Usova E.V., Averkieva Yu.V., Letaeva M.V., Malysenko O.S.,
Koroleva M.V., Raskina T.A.*

Evaluation of the efficacy and safety of bioactive concentrate from small sea fish in elderly patients with knee osteoarthritis 60

REVIEWS

*Ovsyannikova O.B., Ananyeva L.P., Koneva O.A., Garzanova L.A.,
Desinova O.V., Shayakhmetova R.U., Starovoitova M.N., Lila A.M.*

Autologous hematopoietic stem cell transplantation in the treatment of systemic sclerosis. Part 2. Safety and complications 66

Amirdjanova V.N., Karateev A.E.

New aspects of pain management in acute and chronic inflammatory syndromes 73

Yehudina Ye.D., Trypolka S.A.

Enthesitis is a clue to the diagnosis of spondyloarthritis, focus on psoriatic arthritis 79

Maglevaniy S.V., Naryshkin E.A., Chetina E.V., Makarov M.A.

Prospects for use of platelet-rich plasma in the treatment of rheumatoid arthritis 87

CLINICAL OBSERVATIONS

*Helene Wastyn, Mathias Leys, Frederick Michels, Anne-Leen Deleu,
Evie Vereecke, Giovanni Matricali, Stefan Clockaerts*

Avascular Necrosis of the Foot and Ankle in a Patient with Systemic Sclerosis: A Case Based Review 94

	<i>Nurbaeva K.S., Cheldieva F.A., Shumilova A.A., Lila A.M., Reshetnyak T.M.</i>	
Thromboembolic complications in antiphospholipid syndrome and ankylosing spondylitis (two clinical cases)		98
	<i>Alekberova Z.S., Egorova O.N., Goloeva R.G., Cherkasova M.V.</i>	
Anti-Mullerian hormone in systemic lupus erythematosus		105
	<i>Dydykina I.S., Kovalenko P.S., Kudinsky D.M.</i>	
Etoricoxib for generalized osteoarthritis. Case report		111
PHARMACOECONOMICS		
	<i>Pyadushkina E.A., Derkach E.V., Frolov M.Yu., Rogov V.A., Salasyuk A.S.</i>	
Cost-effectiveness analysis of active psoriatic arthritis treatment with ixekizumab in adult patients in Russian Federation health care system		119
	<i>Dreval R.O.</i>	
Cost-effectiveness study of treatment with biologic disease-modifying antirheumatic drugs in adult patients with active ankylosing spondylitis		128
EXPERIMENTAL INVESTIGATIONS		
	<i>Gromova O.A., Torshin I.Yu., Lila A.M., Alekseeva L.I., Taskina E.A.</i>	
Standardised Forms of Chondroitin Sulfate as a Pathogenetic Treatment of Osteoarthritis in the Context of Post-Genomic Studies		136

Обновленные рекомендации EULAR/ERA–EDTA 2019 г. по терапии волчаночного нефрита. Комментарии экспертов. Часть II¹

**Козловская Н.Л.^{1,2}, Соловьев С.К.³, Асеева Е.А.³, Попкова Т.В.³, Панафицина Т.А.³,
Насонов Е.Л.^{3,4}, Лиля 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 (ВН), подготовленных международной группой ревматологов, нефрологов, морфологов и педиатров. Во второй части статьи обсуждаются дополнительная терапия, мониторинг и прогноз при ВН, вопросы ведения пациентов с терминальной почечной недостаточностью, антифосфолипидным синдромом. Уделено внимание проблеме ВН и беременности, а также тактике ведения пациентов детского возраста с поражением почек.

Ключевые слова: 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 II. Современная ревматология. 2021;15(1): 9–14. DOI: 10.14412/1996-7012-2021-1-9-14

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

**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 updated 2019 EULAR/ERA-EDTA guidelines for the lupus nephritis (LN) therapy, which have been prepared by an international group of rheumatologists, nephrologists, morphologists, and pediatricians. Part 2 of the article discusses additional therapy, monitoring, and prognosis for LN, and the management of patients with end-stage renal failure and antiphospholipid syndrome. Attention is paid to the problem of LN and pregnancy, as well as to the management of pediatric patients with kidney damage.

¹Первую часть статьи см.: Современная ревматология. 2020;14(4):7–15. DOI: 10.14412/1996-7012-2020-4-7-15

Keywords: lupus nephritis; clinical practice guidelines.

Contact: Sergei Konstantovich 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 II. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2021;15(1):9–14. DOI: 10.14412/1996-7012-2021-1-9-14

Дополнительная терапия при волчаночном нефрите (ВН)

Всем пациентам с ВН при отсутствии беременности рекомендована блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), поскольку она сопровождается антипротеинурическим и антигипертензивным эффектами. Целевым артериальным давлением (АД) является значение 130/80 мм рт. ст. В случае нарушения функции почек необходима коррекция доз блокаторов РААС [1]. Нефропротективная стратегия также исключает необоснованное применение нестероидных противовоспалительных препаратов.

Еще одним важным компонентом стратегии дополнительной терапии является подход к вакцинации. Так, настоятельно рекомендованы вакцинация против гриппа и *Streptococcus pneumoniae*, а существующие данные о вакцинации пациентов с системной красной волчанкой (СКВ) против *Herpes zoster* свидетельствуют о приемлемом профиле безопасности живых аттенуированных вакцин. Решение о вакцинации должно приниматься индивидуально, с учетом возраста пациента и выраженности иммуносупрессии. Вакцинация считается более безопасной для пациентов с небольшой степенью иммуносупрессии [2–4].

Терапию статинами следует обсуждать, основываясь на наличии кардиоваскулярных факторов риска. Рекомендован подсчет 10-летнего сердечно-сосудистого риска с использованием Систематической оценки коронарного риска (Systematic Coronary Risk Estimation, SCORE), а также риска инфаркта миокарда и инсульта с помощью калькулятора QRisk3 или других валидированных шкал, при этом следует помнить, что при ВН подобные шкалы могут занижать степень риска, особенно у молодых пациентов с СКВ [5–7].

Носителям антител к фосфолипидам (АФЛ) с целью первичной профилактики тромбозов рекомендуется назначение ацетилсалициловой кислоты (АСК) в низких дозах при условии соблюдения баланса между риском тромбообразования и кровотечения [8].

Профилактика остеопороза должна осуществляться как нефармакологическими (физические упражнения, поддержка нормального индекса массы тела), так и фармакологическими методами в зависимости от риска развития переломов.

Мониторинг и прогноз при ВН

Мониторинг пациентов с ВН должен осуществляться в специализированных центрах опытными ревматологами или нефрологами. При каждом визите необходимо проводить оценку осадка мочи, величины протеинурии, показателей функции почек, серологических маркеров и при необходимости, гистологических данных [9, 10]. Нельзя забывать, что в первые 6–12 мес заболевания динамика протеинурии и креатинина сыворотки крови является более чувствительным маркером долгосрочного прогноза, чем гематурия. Общий анализ мочи – информативный метод количественной оценки протеинурии, так как его результат высоко коррелирует с суточной протеинурией [11–13]. Общий

анализ мочи необходимо проводить при каждом визите. Повторное появление гематурии или эритроцитарных цилиндров свидетельствует о первых признаках обострения ВН. Большое значение для оценки активности и риска развития обострения ВН имеют уровни компонентов комплемента С3/С4 в сыворотке крови, антител к двуспиральной ДНК и антител к компоненту комплемента С1 [14–17].

Отсутствие эффекта от проводимой терапии или возникновение рецидива ВН, как правило, требует решения вопроса о биопсии почки, в том числе повторной, с целью дифференциации сохраняющейся гистологической активности воспалительного процесса или ее рецидива от прогрессирования нефропатии (появление необратимых повреждений – нефросклероза). При обострениях ВН гистологическая трансформация обнаруживается в 40–76% случаев, обычно класс II или V трансформируется в классы III–IV [18]. По данным повторных биопсий, которые выполняются после проведения иммуносупрессивной терапии (ИСТ), у 30% пациентов обнаруживается расхождение между полным клиническим ответом и сохраняющейся морфологической активностью нефрита [19]. Значимость повторных биопсий в принятии решения о необходимости продолжения терапии была установлена в проспективном наблюдении за 36 пациентами с ВН, у которых наблюдалась ремиссия на протяжении 12 мес после 3 лет ИСТ. Персистирование гистологической активности оказалось значимым предиктором последующего обострения ВН, ассоциированного с уменьшением интенсивности иммуносупрессии [20].

Комментарии экспертов

Обсуждаемый вариант рекомендаций предлагает обоснованный подход к долгосрочному ведению пациентов с ВН. Необходимо подчеркнуть, что в реальной клинической практике мониторинг пациентов с ВН должен регулярно осуществляться с участием не только опытного ревматолога, но и нефролога, а в ряде случаев – обоими специалистами. Наблюдение в период инициальной терапии и в фазе поддерживающей терапии имеет некоторые отличия. Первичная оценка эффективности индукционной терапии должна проводиться ежемесячно с исследованием протеинурии, осадка мочи, уровня креатинина сыворотки крови и расчетной скорости клубочковой фильтрации, значений АД, а также с анализом ее переносимости. Целесообразно определение биомаркеров активности СКВ (а-ДНК, комплемент, С1q, АФЛ) каждые 3 мес. Решение вопроса о переключении терапии должно приниматься через 3–6 мес после ее начала в случае недостаточной эффективности первоначально избранного режима. В период поддерживающего лечения, если достигнута ремиссия нефрита, следует обращать внимание на коррекцию дополнительной терапии, в первую очередь антигипертензивной, поскольку нормализация АД может потребовать снижения доз антигипертензивных препаратов и уменьшения их количества. Основная цель наблюдения пациента в этот период – закрепление достигнуто-

го эффекта и профилактика обострения, а если оно все-таки произошло, то своевременная его диагностика. В связи с этим особое значение приобретает повторная нефробиопсия, основным показанием к которой является изменение клинической картины нефрита по сравнению с первым эпизодом заболевания. Так, если в дебюте ВН наблюдался нефротический синдром с сохранной функцией почек и отсутствием артериальной гипертензии (АГ), а в момент обострения имеются все признаки остронефритического синдрома, есть основание предполагать гистологическую трансформацию ВН в более прогностически неблагоприятный класс. Развитие тяжелой АГ с нарушением функции почек при отсутствии явных признаков обострения, в том числе серологических, может быть связано с прогрессированием хронической болезни почек (ХБП), в частности вследствие развития почечной тромботической микроангиопатии (ТМА), генез которой различен. В этом случае также показано проведение биопсии почки, целью которой будет определение прогноза и выбор дальнейшей тактики лечения.

Ведение пациентов с ВН и терминальной хронической почечной недостаточностью (ТХПН)

Несмотря на значительное снижение риска развития ТХПН в последние годы, у некоторых пациентов с ВН могут развиваться необратимые изменения почек, что, в свою очередь, увеличивает риск летального исхода. У больных, находящихся на различных видах заместительной почечной терапии (ЗПТ), ВН обычно имеет более мягкое течение и со стороны почек, и со стороны экстраренальных проявлений, обострения редки, но все-таки возможны. В сравнительных ретроспективных исследованиях продемонстрирована сопоставимая выживаемость больных, получающих гемо- и перитонеальный диализ (как варианты ЗПТ). Однако наилучшую выживаемость обеспечивает трансплантация почки, ассоциированная со значительным снижением смертности у больных ВН [21, 22]. Пересадку почки следует считать предпочтительным методом ЗПТ при ВН. Трансплантация возможна при отсутствии признаков клинической активности внепочечных проявлений, а в идеале — и серологических, по крайней мере в течение 6 мес. Наиболее благоприятный прогноз имеет так называемая упреждающая (преэмптивная) трансплантация, которую проводят до начала диализной терапии. 10-летняя выживаемость при применении этой стратегии составляет 94%, тогда как при перитонеальном диализе и гемодиализе — 76 и 42% соответственно. Однако в настоящее время преэмптивная трансплантация выполняется только малому числу пациентов. Наличии изолированной серологической активности не является поводом для откладывания процедуры пересадки почки, так как ее проведение в данной ситуации безопасно. Рецидивы ВН в трансплантированной почке крайне редки, что объясняется объемом иммуносупрессии в послеоперационном периоде, но у пациентов с пересаженной почкой следует учитывать повышенный риск развития оппортунистических инфекций на фоне выраженной иммуносупрессии.

Комментарии экспертов

Развитие ТХПН при ВН является результатом взаимодействия многих факторов, включая демографические, этнические и социальные, гистопатологические, клинико-лабораторные, иммунологические, а также связанные с лечением и

наличием и характером обострений. Очевидно, что почечный прогноз наиболее неблагоприятен у пациентов с IV классом ВН по данным нефробиопсии. Этот класс ВН сочетается с диффузным интерстициальным фиброзом и атрофией канальцев большой протяженности, высоким индексом хронизации и признаками ТМА, что клинически может проявляться нефротическим синдромом с активным мочевым осадком, АГ и прогрессирующим нарастанием уровня креатинина сыворотки крови уже в дебюте заболевания. Большое значение имеют факторы, связанные с лечением: несвоевременное начало и неадекватный выбор препаратов, малая эффективность инициального режима, резистентность к терапии и низкая комплаентность пациента. На прогрессирование ХБП отрицательное влияние оказывают обострения ВН: их частота и характер (протеинурические или особенно нефритические) могут существенно ускорять развитие ТХПН. Выявление у пациента поздних стадий ХБП (С3б–С5) требует усиления взаимодействия ревматолога с нефрологом в связи с необходимостью изменения тактики ведения больного и решения вопроса о выборе метода ЗПТ (диализные методы либо трансплантация).

Антифосфолипидный синдром (АФС) и ВН

Нефропатия, ассоциированная с АФС (АФС-Н), представляет собой редкий, но значимый тип поражения сосудов почек, обусловленный активным влиянием АФЛ. Сегодня АФС-Н рассматривается как вариант ТМА — своеобразного клинико-морфологического синдрома, характеризующего особый тип поражения сосудов микроциркуляторного русла почек. Как клинические, так и гистологические признаки ТМА неспецифичны и одинаковы при широком спектре заболеваний, включая тромботическую тромбоцитопеническую пурпуру (ТТП), типичный гемолитико-уремический синдром (ГУС), комплемент-опосредованную ТМА, синонимом которой является термин «атипичный гемолитико-уремический синдром», злокачественную АГ [23–25]. В настоящее время не существует контролируемых клинических исследований, посвященных лечению АФС-Н. Подход к терапии этого варианта поражения почек скорее эмпирический. Обязательно назначение гидроксихлорохина (ГКХ) в сочетании с антитромбоцитарными препаратами или антикоагулянтами (при наличии критериев АФС). Отсрочить прогрессирование заболевания можно с помощью блокады РААС [26].

Комментарии экспертов

Следует помнить, что АФС-Н является важным фактором прогрессирования ВН. Ее наличие ассоциировано с клинически резистентной к терапии АГ и сохраняющимся «необъяснимым», на первый взгляд, нарушением функции почек при минимальном мочевом синдроме или даже его отсутствии у пациентов с СКВ. В подобных случаях показано безотлагательное выполнение нефробиопсии для верификации возможной ТМА и, если этого не было сделано ранее, добавление к терапии прямых антикоагулянтов, несмотря на отсутствие артериальных или венозных тромбозов. Необходимо подчеркнуть, что ТМА при СКВ не обязательно связана с АФЛ и может быть следствием комплемент-опосредованной патологии или выработки аутоантител к металлопротеиназе ADAMTS13, расщепляющей сверхкрупные мультимеры фактора фон Виллебранда, т.е. фактически представлять собой атипичный ГУС или ТТП.

ВН и беременность

Тактика и стратегия ведения пациентов с СКВ и АФС отражена в рекомендациях EULAR (European League Against Rheumatism) 2017 г. [25]. При отсутствии новой доказательной базы положения 2012 г., относящиеся к ведению беременности при ВН, остались неизменными. Необходимо контролировать общий анализ мочи с определением в разовой порции, соотношение альбумина к креатинину, которое в идеале должно быть <500 мг/г. Пациенткам с ВН во время беременности противопоказаны блокаторы РААС: в I триместре из-за их тератогенных свойств, а в III триместре из-за опасности вызвать острое повреждение почек у плода. Совместимыми с беременностью препаратами являются глюкокортикоиды, азатиоприн, ингибиторы кальциневрина и ГКХ, которые необходимо применять в безопасных дозах на протяжении всего периода гестации и лактации [27–30]. Отмена микофенолата мофетила за 6 мес до зачатия и более позволяет оценить переносимость и эффективность альтернативных методов иммуносупрессии [31]. Тяжелые гестационные обострения ВН, не поддающиеся терапии разрешенными препаратами с удовлетворительным профилем безопасности, требуют обсуждения тактики ведения беременной междисциплинарной командой, включающей ревматолога, нефролога и акушера-гинеколога. Вопросы прерывания беременности и/или применения эмбриотоксичных препаратов могут обсуждаться после оценки баланса между риском для плода и пользой для матери [32, 33].

Комментарии экспертов

Хотя ВН не является абсолютным противопоказанием для беременности, женщины с этим заболеванием должны быть информированы о ее возможном неблагоприятном исходе. Беременность следует планировать лишь при достижении ремиссии заболевания, продолжающейся не менее 6 мес, а по некоторым данным, не менее 1 года. Перед планированием беременности желательна прегравидарная подготовка – полное клинико-лабораторное обследование для исключения активно-

сти СКВ и ВН, в частности, поскольку отсутствие такой подготовки практически исключает благоприятный исход беременности. Если обострение ВН развилось в I триместре гестации, то показаны прерывание беременности и лечение нефрита в соответствии с рекомендациями. При развитии обострения в более поздние сроки беременности возможно назначение разрешенных препаратов на срок, позволяющий обеспечить рождение жизнеспособного ребенка, с коррекцией терапии после родоразрешения. Для профилактики преэклампсии, риск развития которой очень высок, особенно при сочетании ВН с АФЛ, с момента зачатия рекомендуется назначение прямых антикоагулянтов, а с 12-й недели гестации – препаратов, содержащих АСК. При АГ препаратом выбора является дозепит, также возможно использование блокаторов кальциевых каналов (нифедипин) и бета-блокаторов.

Тактика ведения ВН в педиатрии

Поражение почек при СКВ у пациентов детского возраста наблюдается чаще, чем у взрослых. Нередко заболевание манифестирует симптомами нефрита. «Почечные» обострения СКВ развиваются более чем у 50% пациентов [34, 35]. После появления в 2012 г. рекомендаций EULAR/ERA–EDTA (European League Against Rheumatism and European Renal Association – European Dialysis and Transplant Association) Американская и Европейская группы по СКВ и ВН опубликовали рекомендации по тактике ведения ВН у детей. Оба варианта рекомендаций в большей степени экстраполируют данные взрослых пациентов на детскую популяцию [36, 37]. Несмотря на отличия в течении заболевания у детей, соответствующие положения из рекомендаций 2012 г., касающиеся диагностики, терапии (дозы препаратов у детей) и мониторинга, должны осуществляться на основании тех же принципов, что и у взрослых. Для подростков рекомендована программа перехода во взрослую клиническую практику, предусматривающая наблюдение профильными специалистами с целью обеспечения приверженности терапии и оптимального прогноза.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Tselios K, Koumaras C, Urowitz MB, et al. Do current arterial hypertension treatment guidelines apply to systemic lupus erythematosus patients? A critical appraisal. *Semin Arthritis Rheum*. 2014 Feb;43(4):521-5. doi: 10.1016/j.semarthrit.2013.07.007. Epub 2013 Aug 15.
2. Van Assen S, Agmon-Levin N, Elkayam O, et al. EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis*. 2011 Mar;70(3):414-22. doi: 10.1136/ard.2010.137216. Epub 2010 Dec 3.
3. Белов БС, Соловьев СК, Тарасова ГМ, Асеева ЕА. Вакцинация у больных системной красной волчанкой: результаты и перспективы. *Научно-практическая ревматология*. 2018;56(3):373-9. [Belov BS, Solov'ev SK, Tarasova GM, Aseeva EA. Vaccination in patients with systemic lupus erythematosus: results and prospects. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2018;56(3):373-9. (In Russ.)].
4. Тарасова ГМ, Белов БС, Буханова ДВ и др. Изучение иммуногенности и безопасности 23-валентной полисахаридной пневмококковой вакцины у больных системной красной волчанкой. *Научно-практическая ревматология*. 2018;56(4):433-8. [Tarasova GM, Belov BS, Bukhanova DV, et al. Study of the immunogenicity and safety of 23-valent polysaccharide pneumococcal vaccine in patients with systemic lupus erythematosus. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2018;56(4):433-8. (In Russ.)].
5. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J*. 2016 Aug 1;37(29):2315-81. doi: 10.1093/eurheartj/ehw106. Epub 2016 May 23.
6. Попкова ТВ, Алекберова ЗС, Александрова ЕН и др. Факторы риска сердечно-сосудистых нарушений и атеросклероза при системной красной волчанке. *Научно-практическая ревматология*. 2004;42(4):10-4. [Popkova TV, Alekberova ZS, Aleksandrova EN, et al. Risk factors for cardiovascular disorders and atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2004;42(4):10-4. (In Russ.)].
7. Попкова ТВ, Панафинина ТА, Новикова ДС и др. Значение маркеров воспаления в развитии атеросклероза и его осложнений при системной красной волчанке. *Научно-практическая ревматология*. 2013;51(6):646-53. [Popkova TV, Panafindina TA, Novikova DS, et al. The significance of inflammatory markers in the development of atherosclerosis and its complications in systemic lupus erythe-

- matusus. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2013;51(6):646-53. (In Russ.).
8. Tektonidou MG, Andreoli L, Limper M, et al. EULAR recommendations for the management of antiphospholipid syndrome in adults. *Ann Rheum Dis*. 2019 Oct;78(10):1296-304. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215213. Epub 2019 May 15.
9. Arora S, Nika A, Trupin L, et al. Does systemic lupus erythematosus care provided in a lupus clinic result in higher quality of care than that provided in a general rheumatology clinic? *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2018 Dec;70(12):1771-77. doi: 10.1002/acr.23569. Epub 2018 Nov 10.
10. Асеева ЕА, Соловьев СК, Попкова ТВ и др. Ведение пациентов с системной красной волчанкой в реальной клинической практике. *Научно-практическая ревматология*. 2019;57(2):191-6.
- [Aseeva EA, Solov'ev SK, Popkova TV, et al. Management of patients with systemic lupus erythematosus in real clinical practice. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2019;57(2):191-6. (In Russ.).]
11. Medina-Rosas J, Yap KS, Anderson M, et al. Utility of urinary Protein-Creatinine ratio and protein content in a 24-hour urine collection in systemic lupus erythematosus: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2016 Sep;68(9):1310-9. doi: 10.1002/acr.22828. Epub 2016 Jul 29.
12. Medina-Rosas J, Gladman DD, Su J, et al. Utility of untimed single urine protein/creatinine ratio as a substitute for 24-h proteinuria for assessment of proteinuria in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther*. 2015 Oct 24;17:296. doi: 10.1186/s13075-015-0808-x.
13. Choi IA, Park JK, Lee EY, et al. Random spot urine protein to creatinine ratio is a reliable measure of proteinuria in lupus nephritis in Koreans. *Clin Exp Rheumatol*. Jul-Aug 2013; 31(4):584-8. Epub 2013 May 27.
14. Mahmoud GA, Zayed HS, Ghoniem SA. Renal outcomes among Egyptian lupus nephritis patients: a retrospective analysis of 135 cases from a single centre. *Lupus*. 2015 Mar;24(3):331-8. doi: 10.1177/0961203314567751. Epub 2015 Jan 20.
15. Hajji M, Harzallah A, Kaaroud H, et al. Factors associated with relapse of lupus nephritis: a single center study of 249 cases. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. Nov-Dec 2017;28(6):1349-55. doi: 10.4103/1319-2442.220863.
16. Bock M, Heijnen I, Trendelenburg M. Anti-C1q antibodies as a follow-up marker in SLE patients. *PLoS One*. 2015 Apr 16;10(4):e0123572. doi: 10.1371/journal.pone.0123572. eCollection 2015.
17. Akhter E, Burlingame RW, Seaman AL, et al. Anti-C1q antibodies have higher correlation with flares of lupus nephritis than other serum markers. *Lupus*. 2011 Oct;20(12):1267-74. doi: 10.1177/0961203311411597. Epub 2011 Aug 3.
18. Pagni F, Galimberti S, Goffredo P, et al. The value of repeat biopsy in the management of lupus nephritis: an international multicentre study in a large cohort of patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2013 Dec;28(12):3014-23. doi: 10.1093/ndt/gft272. Epub 2013 Aug 24.
19. Malvar A, Pirruccio P, Alberton V, et al. Histologic versus clinical remission in proliferative lupus nephritis. *Nephrol Dial Transplant*. 2017 Aug 1;32(8):1338-44. doi: 10.1093/ndt/gfv296.
20. De Rosa M, Azzato F, Toblli JE, et al. A prospective observational cohort study highlights kidney biopsy findings of lupus nephritis patients in remission who flare following withdrawal of maintenance therapy. *Kidney Int*. 2018 Oct;94(4):788-94. doi: 10.1016/j.kint.2018.05.021. Epub 2018 Jul 23.
21. Bertias 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.
22. 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.
23. Song D, Wu L, Wang F, et al. The spectrum of renal thrombotic microangiopathy in lupus nephritis. *Arthritis Res Ther*. 2013 Jan 15;15(1):R12. doi: 10.1186/ar4142.
24. Park MH, Caselman N, Ulmer S, et al. Complement-mediated thrombotic microangiopathy associated with lupus nephritis. *Blood Adv*. 2018 Aug 28;2(16):2090-94. doi: 10.1182/bloodadvances.2018019596.
25. Чельдиева ФА, Решетняк ТМ, Раденска-Лоповок СГ и др. Антифосфолипидный синдром и системная красная волчанка: какое заболевание является причиной повреждения органов? *Научно-практическая ревматология*. 2020;58(2):225-31. [Chel'dieva FA, Reshetnyak TM, Radenska-Lopovok SG, et al. Antiphospholipid syndrome and systemic lupus erythematosus: what disease causes organ damage? *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2020;58(2):225-31. (In Russ.).]
26. Yue C, Li G, Wen Y, et al. Early renin-angiotensin system blockade improved short-term and long-term renal outcomes in systemic lupus erythematosus patients with Antiphospholipid-associated nephropathy. *J Rheumatol*. 2018 May;45(5):655-62. doi: 10.3899/jrheum.170561. Epub 2018 Feb 15.
27. Andreoli L, Bertias GK, Agmon-Levin N, et al. EULAR recommendations for women's health and the management of family planning, assisted reproduction, pregnancy and menopause in patients with systemic lupus erythematosus and/or antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2017 Mar;76(3):476-85. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209770. Epub 2016 Jul 25.
28. Кошелева НМ, Матянова ЕВ, Федорова ЕВ, Клименченко НИ. Исходы беременности у больных ревматоидным артритом и системной красной волчанкой. Часть I. Материнские исходы. *Научно-практическая ревматология*. 2019;57(2):180-5. [Kosheleva NM, Mat'yanova EV, Fedorova EV, Klimenchenko NI. Pregnancy outcomes in patients with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. Part I. Maternal outcomes. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2019;57(2):180-5. (In Russ.).]
29. Koh JH, Ko HS, Kwok SK, et al. Hydroxychloroquine and pregnancy on lupus flares in Korean patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2015 Feb;24(2):210-7. doi: 10.1177/0961203314555352. Epub 2014 Oct 10.
30. Koh JH, Ko HS, Lee J, et al. Pregnancy and patients with preexisting lupus nephritis: 15 years of experience at a single center in Korea. *Lupus*. 2015 Jun;24(7):764-72. doi: 10.1177/0961203315572715. Epub 2015 Feb 23.
31. Fischer-Betz R, Specker C, Brinks R, et al. Low risk of renal flares and negative outcomes in women with lupus nephritis Conceiving after switching from mycophenolate mofetil to azathioprine. *Rheumatology (Oxford)*. 2013 Jun;52(6):1070-6. doi: 10.1093/rheumatology/kes425. Epub 2013 Feb 4.
32. Шилов ЕМ, Смирнов АВ, Козловская НЛ, редакторы. *Нефрология. Клинические рекомендации*. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2016. 816 с. [Shilov EM, Smirnov AV, Kozlovskaya NL, editors. *Nefrologiya. Klinicheskie rekomendatsii* [Nephrology. Clinical guidelines]. Moscow: GEOTAR-Media; 2016. 816 p.].
33. Национальные рекомендации «Диагностика и лечение нефрита при системной красной волчанке» [National guidelines «Diagnosis and treatment of nephritis in systemic lupus erythematosus»]. <http://nonr.ru/wpcontent/uploads/2013/11>
34. Elmougy A, Sarhan A, Hammad A, et al. Lupus nephritis in Egyptian children: a 16-year experience. *J Nephrol*. 2015 Oct;28(5):557-62. doi: 10.1007/s40620-014-0157-x. Epub 2014 Dec 10.
35. Fiorot FJ, Islabao AG, Pereira RM, et al. Disease presentation of 1312 childhood-onset systemic lupus erythematosus: influence of ethnicity. *Clin Rheumatol*. 2019 Oct;38(10):2857-63. doi: 10.1007/s10067-019-04631-0. Epub 2019 Jun 13.
36. Groot N, de Graeff N, Marks SD, et al. European evidence-based recommendations for the diagnosis and treatment of childhood-onset lupus nephritis: the SHARE initiative. *Ann Rheum Dis*. 2017 Dec;76(12):1965-73.

doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211898.

Epub 2017 Sep 6.

37. Mina R, von Scheven E, Ardoin SP, et al.

Consensus treatment plans for induction therapy of newly diagnosed proliferative lupus nephritis in juvenile systemic lupus erythe-

matosis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012 Mar;64(3):375-83. doi: 10.1002/acr.21558.

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» (АААА-А19-119021190145-2).

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» (АААА-А19-119021190145-2).

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>

Панафидина Т.А. <https://orcid.org/0000-0003-1053-6952>

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

Лиля 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>

Роль микробиома в патогенезе иммуновоспалительных заболеваний (дискуссионные вопросы)

Ли́ла А.М.^{1,2}, Га́лушко Е.А.¹, Го́рдеев А.В.¹, Се́машко А.С.¹

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

Сегодня в ревматологии все большее внимание уделяется выявлению заболеваний на максимально ранних (преклинических) стадиях, что может способствовать более благоприятному ответу на терапию.

Предполагается, что доклинический период системной аутоиммунной реакции связан с нарушением регуляции иммунных взаимодействий с синантропной микрофлорой. С помощью метода секвенирования были исследованы отклонения в разнообразии микрофлоры кишечника у больных ревматоидным артритом, анкилозирующим спондилитом, псориатическим артритом. Однако остается ряд нерешенных вопросов, поскольку основное внимание уделялось каталогизации присутствующих микроорганизмов и выявлению корреляций между микробными видами и заболеваниями. Главным отличием будущих исследований микробиома у больных с иммуновоспалительными заболеваниями должно стать более пристальное изучение функций компонентов микробиоты, а не только их описание. Необходимы долговременные исследования со сбором образцов кишечного микробиома в нескольких временных интервалах: до назначения базисной противовоспалительной терапии и на фоне неэффективной терапии. Такие исследования будут способствовать разработке новых диагностических и терапевтических вмешательств. Пока они не завершены, преждевременно рекомендовать проведение анализа микробиома в качестве диагностического или прогностического инструмента клинической практики при ревматических заболеваниях.

Ключевые слова: микробиота; секвенирование; ревматоидный артрит; спондилоартриты.

Контакты: Елена Андреевна Галушко; egalushko@mail.ru

Для ссылки: Ли́ла АМ, Га́лушко ЕА, Го́рдеев АВ, Се́машко АС. Роль микробиома в патогенезе иммуновоспалительных заболеваний (дискуссионные вопросы). Современная ревматология. 2021;15(1):15–19. DOI: 10.14412/1996-7012-2021-1-15-19

The role of microbiome in the pathogenesis of immune-mediated inflammatory diseases: controversial issues

Lila A.M.^{1,2}, Galushko E.A.¹, Gordeev A.V.¹, Semashko A.S.¹

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; ²2/1, Barrikadnaya St., Build. 1, Moscow 125993, Russia

Increasing attention in rheumatology is today paid to the detection of diseases at the earliest possible (preclinical) stages, which can contribute to a more favorable response to therapy.

The preclinical period of a systemic autoimmune reaction is assumed to be related to dysregulation of immune interactions with the synanthropic microflora. A sequencing method was used to study deviations in the diversity of the gut microflora in patients with rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, and psoriatic arthritis. However, a number of unresolved issues remain, since the emphasis has been on the cataloguing of the microorganisms present and on the identification of correlations between microbial species and diseases. The main difference in future microbiome research in patients with immune-mediated inflammatory diseases should be a closer examination of the functions of microbiota components, and not just their description. Long-term studies with the collection of intestinal microbiome samples are required at several time intervals: before disease-modifying antirheumatic drug therapy and during ineffective therapy. Such studies will contribute to the development of new diagnostic and therapeutic interventions. Until they are completed, it is untimely to recommend microbiome analysis as a diagnostic or prognostic tool for the management of rheumatic diseases in clinical practice.

Keywords: microbiota; sequencing; rheumatoid arthritis; spondyloarthritis.

Contact: Elena Andreevna Galushko; egalushko@mail.ru

For reference: Lila AM, Galushko EA, Gordeev AV, Semashko AS. The role of microbiome in the pathogenesis of immune-mediated inflammatory diseases: controversial issues. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2021;15(1):15–19. DOI: 10.14412/1996-7012-2021-1-15-19

Появление в XXI в. новых молекулярно-генетических технологий послужило пусковым фактором для углубленного изучения микрофлоры ротовой полости и кишечника и их влияния на риск развития иммуновоспалительных заболеваний, в том числе ревматических (РЗ) [1].

Этиология большинства РЗ до сих пор неизвестна. Однако проведенные в последние годы исследования показали, что доклинический период системной аутоиммунной реакции связан с нарушением регуляции иммунных взаимодействий с синантропной микрофлорой. Появились новые доказательства теории, предполагающей, что измененная синантропная микрофлора является фактором инициации и поддержания хронического воспаления при ревматоидном артрите (РА) и спондилоартритах (СпА) [2–6], к которым в настоящее время относят анкилозирующий спондилит (АС), псориатический артрит (ПсА), реактивные артриты, энтеропатические артропатии (артриты при воспалительных заболеваниях кишечника – ВЗК) и недифференцированные СпА. По современным данным, доклиническая стадия РЗ состоит из нескольких фаз: период генетического риска, воздействия факторов окружающей среды, после чего возникает бессимптомная аутоиммунная реакция с развитием неспецифических клинических проявлений (пародонтит, субклиническое воспаление кишечника, мукостаз и др.), что приводит к дальнейшей активации системного иммуновоспалительного ответа и в итоге – к формированию окончательных специфических клинических признаков РЗ, отвечающих его диагностическим критериям [7–10].

В ряде исследований с помощью метода секвенирования были выявлены изменения в уровнях специфических организмов и разнообразии микрофлоры кишечника у больных РА, АС, ПсА, псориазом и ВЗК с внекишечными проявлениями [1, 11–16]. Наиболее ярко влияние дисбиоза на развитие болезни продемонстрировано при ВЗК, однако обращает на себя внимание то, что антитела к молекулярному компоненту бактериальных поверхностных мембран флагеллина (СVig-1) ассоциированы не только с поражением тонкой кишки при болезни Крона [17], но и с энтеропатическим вариантом СпА, а также определяются у части больных АС даже при отсутствии у них клинического поражения кишечника [1, 18]. Состав кишечной микрофлоры у больных с классическим вариантом АС, в отличие от здоровой популяции, характеризуется дисбиозом с увеличением количества бактерий пяти семейств: *Lachnospiraceae*, *Ruminococcaceae*, *Rikenellaceae*, *Porphyromonadaceae* и *Bacteroidaceae* и уменьшением представленности бактерий рода *Veilonellaceae* и *Prevotellaceae* [14]. В настоящее время отсутствуют убедительные доказательства роли конкретных бактерий (*Klebsiella pneumoniae*, *Bacteroides vulgatus*) в патогенезе АС [1, 10, 14]. Полученные данные весьма противоречивы и ставят под сомнение классическую модель изучения роли микроорганизмов: «один микроб – одна болезнь».

Аналогичная ситуация наблюдается и при ПсА и псориазе. Гипотезу о влиянии микроорганизмов на патогенез псориаза рассматривают начиная с 1955 г. [19]. Исследования последних лет показали, что у больных псориазом биоразнообразие на здоровых участках кожи больше, чем на пораженных участках. Установлено, что в очагах псориаза повышено количество *Streptococcus* и *Propionibacterium* [20]. И хотя не удалось выявить конкретный этиологический бактериальный агент, были определены три микробные совокуп-

ности, связанные с развитием кожного псориаза: протеобактерии, актинобактерии и фирмикуты [15, 21]. При ПсА, как и при кожном псориазе, микрофлора кишечника оказалась менее разнообразна, чем в здоровой популяции. Однако только у пациентов с ПсА имелись черты, характерные для больных с ВЗК. Выявленный дисбиоз кишечника был связан с пониженным содержанием бактерий трех семейств: *Akkermansia*, *Ruminococcus* и *Pseudobutyrvibrio* [1, 15].

При РА было описано уменьшение микробного разнообразия кишечника, обусловленное длительностью заболевания и уровнем аутоантител. Сообщалось о снижении численности семейств *Bifidobacterium* и *Bacteroides* и распространенности *Prevotella copri* [12, 13, 22]. Следует подчеркнуть, что разнообразие *Prevotella copri* на уровне вида сильно зависит от региона проживания пациентов и должно учитываться при изучении микробных ассоциаций у больных РА [1, 9, 23]. И если нарушение микробного баланса в кишечнике вносит значимый вклад в развитие СпА, то аналогичные процессы в полости рта активно обсуждаются в качестве возможного предиктора развития РА.

Недавние исследования показали, что распространенность пародонтита (ПРД) у пациентов с РА в среднем примерно в 2 раза выше, чем в популяции [9, 24]. В полости рта насчитывается около 700 штаммов различных микроорганизмов. В настоящее время только 60% из них могут культивироваться в лабораторных условиях [1, 25]. Их ведущая роль в этиологии заболеваний пародонта (ЗП) уже не вызывает серьезных сомнений, но анализ микрофлоры зубных бляшек не позволяет выделить единый бактериальный патогенный фактор, способствующий развитию различных форм ЗП. Среди микроорганизмов полости рта наибольшего внимания заслуживает *Porphyromonas gingivalis*, который может играть важную роль в возникновении как ПРД, так и РА, вызывая дисрегуляцию местного иммунного ответа с дальнейшей стимуляцией дисбиоза, характерного для ПРД. Более того, существует гипотеза, что механизм резорбции кости при ПРД может лежать в основе прогрессирования суставных эрозий при РА [9, 26].

В настоящее время спектр иммунных ответов на воздействие факторов окружающей среды (микробов, чужеродных белков и т.д.) условно можно разделить на три типа – неспецифическая резистентность, врожденный иммунитет и адаптивный иммунитет, которые так или иначе связаны между собой, но имеют определенную специфичность. Предполагается, что не только ВЗК, псориаз, но и РА и СпА являются заболеваниями с активированным врожденным иммунитетом, который обеспечивает ранний неспецифический ответ, опосредуемый барьерной функцией эпителия [1, 6, 9–11]. На раннем этапе исследований основное внимание уделялось каталогизации присутствующих микроорганизмов, выявлению взаимосвязи между микробными видами и заболеваниями. В настоящее время усилия сосредоточены на изучении функционального значения и механизмов действия микробиоты кишечника, улучшении понимания роли микробиома за пределами кишечника. Ведется разработка методов терапии на основе полученных данных о дисбиозе, что позволит использовать микробиом в клинической практике. При изучении различных иммуновоспалительных заболеваний, не относящихся к РЗ, установлено, что микробиом может влиять на клиническую фазу болезни несколькими способами: путем отклонения в разнообразии

и составе микрофлоры (дисбиоз), а также как мишень иммунологической дисрегуляции [1, 17, 27, 28].

Сегодня особый интерес представляет расшифровка многообразных влияний на формирование клинических проявлений болезни, а современные данные о клеточно-молекулярных механизмах патогенеза РА и СпА позволяют ревматологам выдвинуть концепцию «болезни барьерного органа», в основе которой лежит нарушение иммунной толерантности к аутологичной синантропной микрофлоре у генетически предрасположенных лиц.

Хотя в проведенных ранее работах изучалось изменение микрофлоры слизистой оболочки полости рта и кишечника у больных РА и СпА, остается ряд нерешенных вопросов.

1. Определение наличия микроорганизмов с помощью высокопроизводительного секвенирования (16s РНК) указывает на существование связи, но не раскрывает ее причину [1, 13, 29]. *Более полное понимание патогенетической роли конкретной микробной сигнатуры может быть достигнуто с помощью метагеномики и дополнено метаболомикой. Главным отличием будущих исследований микробиома у больных РА и СпА должно стать большее внимание к функциям компонентов микробиоты, а не только к их описанию.* Изучение микробиома с помощью метода шотган-секвенирования будет способствовать установлению метаболических путей бактерий, микробных взаимодействий и метаболитов бактерий, воздействующих на организм хозяина. Метаболомика, используя методы масс-спектрометрии и ядерной магнитно-резонансной спектроскопии, позволяет идентифицировать молекулы, спектры продуцирует микробиота кишечника, и помогает определить их метаболические пути [30]. Например, изучение роли микробиоты кишечника при печеночной энцефалопатии (возможно первичное нарушение микробиомно-кишечной оси) [31] иллюстрирует недостатки подходов, ограниченных только использованием метода высокопроизводительного секвенирования. При исследовании закономерностей положительного действия плохо всасывающегося в кишечнике антибиотика рифаксимина на течение печеночной энцефалопатии было обнаружено, что улучшение состояния при его применении было обусловлено скорее сдвигами в метаболизме бактерий, чем изменениями в фактическом составе кишечной микробиоты [1, 25, 32].

2. *Остается нерешенным вопрос отбора проб.* По вполне понятным причинам большинство исследований кишечного микробиома человека основано на анализах образцов кала. Этот подход игнорирует существенные различия в плотности и популяциях бактерий на всем протяжении желудочно-кишечного тракта. Трудно предположить, что субклиническое поражение кишечника, встречающееся при СпА и РА, опосредованное изменениями микробиома, будет обнаружено с помощью образца кала, поскольку в любом месте кишечника присутствуют очевидные различия между бакте-

риальными популяциями, локализующимися пристеночно или в просвете кишки [1, 25, 33]. Серьезным ограничением этого подхода является то, что штаммы бактерий, ассоциированных со слизистой оболочкой кишечника, не будут в полной мере представлены в образцах кала. Разновидности бактерий, обитающих на поверхности слизистой оболочки или в слое слизи, более склонны к взаимодействиям с иммунной системой хозяина и кишечным барьером, тогда как бактерии, населяющие просвет кишки, больше влияют на метаболические взаимодействия с продуктами, участвующими в процессе пищеварения. Существуют доказательства наличия четких различий между этими популяциями бактерий как у здоровых, так и у больных [1, 25, 33, 34]. Была отмечена гораздо меньшая вариабельность бактериальных сигнатур слизистой оболочки по сравнению с таковой просвета кишки у одних и тех же индивидов. В настоящее время необходимо определить наилучшие клинические когорты для проведения исследований, которые позволят выявить нормальные и специфические для болезни модели микробиома. Также необходимо понять, почему некоторые бактерии при определенных обстоятельствах изменяют свое «поведение» и переходят в разряд условно-патогенной микрофлоры. *Кроме того, важно установить, какую субпопуляцию микробиоты следует использовать для правильной стратификации популяции пациентов – фекальную, слизисто-ассоциированную или внутреннюю слизисто-ассоциированную.*

3. *Отсутствуют долговременные исследования со сбором образцов кишечного микробиома в нескольких временных интервалах:* до назначения базисной противовоспалительной терапии, на фоне неэффективной терапии, а также отслеживающие активность заболевания или интенсивность симптомов, которые могут помочь в определении причинно-следственной связи между особенностями микробиома и течением заболевания [35, 36]. Такие исследования могут способствовать разработке новых диагностических и терапевтических вмешательств. Пока они не будут завершены, проведение анализа микробиоты в качестве диагностического или прогностического инструмента в клинической практике при РЗ нецелесообразно.

Таким образом, дальнейшее изучение в рамках концепции «болезни барьерного органа» микробиома кишечника и механизма иммунных нарушений толерантности к аутологичной синантропной микрофлоре у генетически предрасположенных лиц позволит ответить на многие дискуссионные вопросы, связанные с РА и СпА. Кроме того, такие исследования открывают новые возможности для персонализированного подхода к лечению больных с недифференцированными и ранними формами артритов и улучшения ранней диагностики и профилактики этих тяжелых, инвалидирующих заболеваний.

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

- Duvallet C, Gibbons SM, Gurry T, et al. Meta-analysis of gut microbiome studies identifies disease-specific and shared responses. *Nat Commun.* 2017 Dec 5;8(1):1784. doi: 10.1038/s41467-017-01973-8.
- Winthrop KL, Weinblatt ME, Bathon J, et al. Unmet need in rheumatology: reports from the Targeted Therapies meeting 2019. *Ann Rheum Dis.* 2020; Jan;79(1):88-93. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-216151. Epub 2019 Oct 29.
- Насонов ЕЛ, Ли́ла АМ. Ингибиторы Янус-киназ при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях: новые возможности и перспективы. Научно-практическая ревматология. 2019;57(1):8-16. [Nasonov EL, Lila AM. Janus kinase inhibitors in immuno-inflammatory rheumatic diseases: new opportunities and prospects. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya.* 2019;57(1):8-16 (In Russ.)].

4. Costello M, Robinson P, Benham H, et al. The intestinal microbiome in human disease and how it relates to arthritis and spondyloarthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2015 Apr;29(2):202-12. doi: 10.1016/j.berh.2015.08.001. Epub 2015 Aug 17.
5. Галушко ЕА, Гордеев АВ. Современный взгляд на патогенез спондилоартритов – молекулярные механизмы. Научно-практическая ревматология. 2015;53(3): 299-307.
[Galushko EA, Gordeev AV. Modern idea on the pathogenesis of spondyloarthritis: Molecular mechanisms. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2015;53(3):299-307. (In Russ.)].
6. Goldblatt F, O'Neill SG. Clinical aspects of autoimmune rheumatic diseases. *Lancet*. 2013 Aug 31;382 (9894):797-808. doi: 10.1016/S0140-6736(13)61499-3
7. Ruff WE, Kriegel MA. Autoimmune host-microbiota interactions at barrier sites and beyond. *Trends Mol Med*. 2015 Apr; 21(4): 233-44. doi: 10.1016/j.molmed.2015.02.006. Epub 2015 Mar 11.
8. Raza K, Gerlag DM. Preclinical inflammatory rheumatic diseases. *Rheum Dis Clin North Am*. 2014 Nov;40(4):569-80. doi: 10.1016/j.rdc.2014.07.001 Epub 2014 Sep 2.
9. Гордеев АВ, Галушко ЕА, Савушкина НМ, Лила АМ. Пародонтит – предвестник ревматоидного артрита? Научно-практическая ревматология. 2018;56(5):613-21.
[Gordeev AV, Galushko EA, Savushkina NM, Lila AM. Is periodontitis a harbinger of rheumatoid arthritis? *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2018;56(5):613-21. (In Russ.)].
10. Галушко ЕА, Гордеев АВ. Концепция «болезни барьерного органа» в патогенезе спондилоартритов. Научно-практическая ревматология. 2016;54(2): 199–205.
[Galushko EA, Gordeev AV. The concept of barrier organ disease in the pathogenesis of spondyloarthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2016;54(2):199-205. (In Russ.)].
11. Ruff WE, Kriegel MA. Autoimmune host-microbiota interactions at barrier sites and beyond. *Trends Mol Med*. 2015 Apr; 21(4):233-44. doi: 10.1016/j.molmed.2015.02.006. Epub 2015 Mar 11.
12. Lee YH. Causal association of gut microbiome on the risk of rheumatoid arthritis: a Mendelian randomization study. *Ann Rheum Dis*. 2020 Jan 10;annrheumdis-2019-216747. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-216747. Epub ahead of print.
13. Moiseev S, Rameev V, Karovaikina E, et al. Gut microbiome in rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis*. 2019 Nov 14;annrheumdis-2019-216560. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-216560. Online ahead of print.
14. Costello ME, Ciccio F, Willner D, et al. Brief report: intestinal dysbiosis in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheumatol*. 2015 Mar; 67(3): 686-91.
15. Scher JU, Ubeda C, Artacho A, et al. Decreased bacterial diversity characterizes the altered gut microbiota in patients with psoriatic arthritis, resembling dysbiosis in inflammatory bowel disease. *Arthritis Rheumatol*. Jan;67(1):128-39. doi: 10.1002/art.38892.
16. Stoll ML Gut microbes, immunity, and spondyloarthritis. *Clin Immunol*. 2015 Aug; 159(2):134-42. doi: 10.1016/j.clim.2015.05.001. Epub 2015 May 9.
17. Huttenhower C, Kostic AD, Xavier RJ. Inflammatory bowel disease as a model for translating the microbiome. *Immunity*. 2014 Jun 19;40(6):843-54. doi: 10.1016/j.immuni.2014.05.013.
18. Van Praet L, van den Bosch FE, Jacques P, et al. Microscopic gut inflammation in axial spondyloarthritis: a multiparametric predictive model. *Ann Rheum Dis*. 2013 Mar;72(3):414-7. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202135. Epub 2012 Nov 8.
19. Telfer NR, Chalmers RJ, Whale K, et al. The role of streptococcal infection in the initiation of guttate psoriasis. *Arch Dermatol*. 1992 Jan;128:39-42.
20. Gao Z, Tseng CH, Strober BE, et al. Substantial alterations of the cutaneous bacterial biota in psoriatic lesions. *PLoS One*. 2008 Jul 23;3(7):e2719. doi: 10.1371/journal.pone.0002719
21. Castelino MS, Eyre S, Upton M, et al. The bacterial skin microbiome in psoriatic arthritis, an unexplored link in pathogenesis: challenges and opportunities offered by recent technological advances. *Rheumatology (Oxford)*. 2014 May;53(5):777-84. doi: 10.1093/rheumatology/ket319. Epub 2013 Sep 24.
22. Maeda Y, Kurakawa T, Umamoto E, et al. Dysbiosis contributes to arthritis development via activation of autoreactive T cells in the intestine. *Arthritis Rheumatol*. 2016 Nov; 68(11):2646-61. doi: 10.1002/art.39783.
23. Pianta A, Arvikar S, Strle K, et al. Evidence of the immune relevance of *Prevotella copri*, a gut microbe, in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2017 May;69(5):964-75. doi: 10.1002/art.40003. Epub 2017 Apr 7.
24. Scher JU, Ubeda C, Equinda M, et al. Periodontal disease and the oral microbiota in new-onset rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2012 Oct;64(10):3083-94. doi: 10.1002/art.34539.
25. Manasson J, Blank RB, Scher JU. The microbiome in rheumatology: Where are we and where should we go? *Ann Rheum Dis*. 2020 Jun;79(6):727-33. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-216631. Epub 2020 Apr 24.
26. Marotte H, Farge P, Gaudin P, et al. The association between periodontal disease and joint destruction in rheumatoid arthritis extends the link between the HLA-DR shared epitope and severity of bone destruction. *Ann Rheum Dis*. 2006 Jul;65(7):905-9. doi: 10.1136/ard.2005.036913. Epub 2005 Nov 10.
27. Garrett WS. Cancer and the microbiota. *Science*. 2015 Apr 3;348(6230):80-6. doi: 10.1126/science.aaa4972.
28. Pickard JM, Zeng MY, Caruso R, et al. Gut microbiota: role in pathogen colonization, immune responses, and inflammatory disease. *Immunol Rev*. 2017 Sep;279(1):70-89. doi: 10.1111/imr.12567.
29. Imdad A, Nicholson MR, Tanner-Smith EE, et al. Fecal transplantation for treatment of inflammatory bowel disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 Nov 13; 11(11):CD012774. doi: 10.1002/14651858.CD012774.pub2.
30. Frankel AE, Coughlin LA, Kim J, et al. Metagenomic shotgun sequencing and unbiased metabolomic profiling identify specific human gut microbiota and metabolites associated with immune checkpoint therapy efficacy in melanoma patients. *Neoplasia*. 2017 Oct;19(10):848-55. doi: 10.1016/j.neo.2017.08.004. Epub 2017 Sep 15.
31. Loomba R, Seguritan V, Li W, et al. Gut microbiome-based metagenomic signature for non-invasive detection of advanced fibrosis in human nonalcoholic fatty liver disease. *Cell Metab*. 2019 Sep 3;30(3):607. doi: 10.1016/j.cmet.2019.08.002.
32. Suez J, Zmora N, Zilberman-Schapira G, et al. Post-Antibiotic Gut Mucosal Microbiome Reconstitution Is Impaired by Probiotics and Improved by Autologous FMT. *Cell*. 2018 Sep 6;174(6):1406-23.e16. doi: 10.1016/j.cell.2018.08.047.
33. Cammarota G, Masucci L, Ianiro G, et al. Randomised clinical trial: faecal microbiota transplantation by colonoscopy vs. vancomycin for the treatment of recurrent *Clostridium difficile* infection. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015 May;41(9):835-43. doi: 10.1111/apt.13144. Epub 2015 Mar 1.
34. Allegretti JR, Mullish BH, Kelly C, et al. The evolution of the use of faecal microbiota transplantation and emerging therapeutic indications. *Lancet*. 2019 Aug 3;394(10196): 420-31. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31266-8.
35. Sonnenburg, ED. & Sonnenburg, JL. The ancestral and industrialized gut microbiota and implications for human health. *Nat Rev Microbiol*. 2019 Jun;17(6):383-90. doi: 10.1038/s41579-019-0191-8.
36. Bazin T, Hooks KB, Barnette T, et al. Microbiota composition may predict anti-TNF alpha response in spondyloarthritis patients: an exploratory study. *Sci Rep*. 2018 Apr 3;8(1):5446. doi: 10.1038/s41598-018-23571-4.

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
15.09.2020/1.11.2020/5.11.2020

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.

Лиля А.М. <https://orcid.org/0000-0002-6068-3080>
Галушко Е.А. <https://orcid.org/0000-0002-2776-4276>
Гордеев А.В. <https://orcid.org/0000-0001-9820-8851>

Серопозитивный ювенильный ревматоидный артрит: анализ спектра клинических проявлений и терапии, по данным ретроспективного исследования

Каледа М.И., Никишина И.П., Федоров Е.С., Арсеньева С.В., Шаповаленко А.Н.

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

Серопозитивный ювенильный ревматоидный артрит (ЮРА) – самый редкий субтип ювенильного идиопатического артрита (ЮИА), являющийся эквивалентом РА у взрослых и проявляющийся преимущественно симметричным полиартикулярным поражением, быстрым структурным прогрессированием с формированием внутрисуставных эрозий, наличием положительного ревматоидного фактора (РФ) и/или антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП).

Цель исследования – анализ демографических, клинических и лабораторных особенностей серопозитивного ЮРА и медикаментозной терапии по данным ретроспективного 10-летнего исследования.

Пациенты и методы. В ретроспективное исследование были включены пациенты с диагнозом серопозитивного ЮРА, подтвержденным в соответствии с классификационными критериями ILAR, находившиеся на стационарном лечении в детском ревматологическом отделении ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» с 2010 по 2020 г. Оценивались демографические показатели, данные клинического и лабораторно-инструментального обследования, проводимая терапия.

Результаты и обсуждение. Всего было включено 70 пациентов, что составило 6,5% общего числа больных со всеми клиническими вариантами ЮИА. Среди них значительно преобладали девочки (88,6%), соотношение мальчиков и девочек – 1:7,8. Медиана возраста дебюта ЮРА – 12,2 [7,0; 14,0] года; медиана продолжительности заболевания на момент верификации диагноза – 6 мес [4; 12]; медиана числа активных суставов на момент установления диагноза ЮРА – 16,5 [10,75; 23,25], у 11,2% пациентов в дебюте (в первые 6 мес) заболевания был выявлен олигоартрит. В течение первого года болезни у 42,9% определялась II рентгенологическая стадия, у 50% – III стадия и у 7,1% – IV стадия. Положительный РФ был обнаружен у 94,3% пациентов, позитивность по АЦЦП – у 78,6%, сочетание позитивности по РФ и АЦЦП – у 72,9%, только положительные АЦЦП – у 5,7%. Медиана СОЭ на момент верификации диагноза составляла 29 [19,75; 44,5] мм/ч, СРБ – 15,0 [6,9; 34,4] мг/л. Внеуставные проявления заболевания обнаружены у 18 пациентов (25,7% общего числа больных): повышение температуры тела – у 5 (7,2%), лимфаденопатия – у 17 (24,3%), поражение легких – у 3 (4,3%), ревматоидные узелки – у 2 (2,9%), перикардит и увеит – по 1 (по 1,4%) пациенту. Синдром Шёгрена диагностирован у 25,7% больных, аутоиммунный тиреоидит – у 8,6%. Семейный анамнез, отягощенный по аутоиммунной патологии, имели 22,8%.

Нестероидные противовоспалительные препараты применяли 97,1% пациентов; глюкокортикоиды – 48,6%; синтетические базисные противовоспалительные препараты (сБПВП): только метотрексат (МТ) – 55 (78,6%), последовательно 2 сБПВП – 10 (14,3%), 3 сБПВП – 5 (7,1%); генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) – 66 (94,2%). В течение первого года заболевания генно-инженерная биологическая терапия инициирована у 78,6% пациентов из-за быстрого прогрессирования эрозивного процесса. Получили 1 ГИБП 64,3% детей, 2 и 3 ГИБП соответственно 18,6 и 7,1%. В качестве первого ГИБП чаще всего использовался абатацепт (АБЦ) – 45,7%. Причинами пересмотра терапии в большинстве наблюдений стали ее вторичная неэффективность, а также серьезные нежелательные реакции у 4 пациентов (инфузионные реакции на АБЦ и инфликсимаб – у 2, выраж туберкулиновых проб – у 2). Различия в частоте выявления АЦЦП в группе с эффективным длительным использованием только 1 ГИБП и в группе, в которой потребовалось переключение на другой ГИБП, были статистически незначимы. У пациентов с серопозитивным ЮРА при наличии системных проявлений, высокой клинической и лабораторной активности при выборе ГИБП предпочтение отдавалось тоцилизумабу или ритуксимабу (РТМ), а в случаях выявленного синдрома Шёгрена – РТМ или АБЦ.

Заключение. Серопозитивный ЮРА является редким субтипом ЮИА, имеющим исходно неблагоприятное течение. Большинству пациентов требуется раннее назначение агрессивной терапии, включающей МТ и ГИБП, в связи с быстрым прогрессированием эрозивного артрита. Наличие системных проявлений и/или синдрома Шёгрена играет определяющую роль в выборе конкретного ГИБП. Наличие АЦЦП не влияет на выбор или смену ГИБП.

Ключевые слова: серопозитивный ювенильный ревматоидный артрит; ревматоидный фактор; антитела к циклическому цитруллинированному пептиду; метотрексат; дети.

Контакты: Мария Игоревна Каледа; kaleda-mi@yandex.ru

Для ссылки: Каледа МИ, Никишина ИП, Федоров ЕС и др. Серопозитивный ювенильный ревматоидный артрит: анализ спектра клинических проявлений и терапии, по данным ретроспективного исследования. Современная ревматология. 2021;15(1):20–26. DOI: 10.14412/1996-7012-2021-1-20-26

Seropositive juvenile rheumatoid arthritis: analysis of the spectrum of clinical manifestations and therapy according to a retrospective study

Kaleda M.I., Nikishina I.P., Fedorov E.S., Arsenyeva S.V., Shapovalenko A.N.

Laboratory of Childhood Rheumatic Diseases, V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow 34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia

Seropositive juvenile rheumatoid arthritis (JRA) is the rarest subtype of juvenile idiopathic arthritis (JIA) that is the equivalent of RA in adults and is manifested mainly by a symmetric polyarticular lesion, rapid structural disease progression with the formation of intraarticular erosions, the presence of positive rheumatoid factor (RF), and/or anti-cyclic citrullinated peptide (CCP) antibodies.

Objective: to analyze demographic, clinical, and laboratory features of seropositive JRA and drug therapy according to a retrospective 10-year study.

Patients and methods. The retrospective study enrolled patients diagnosed with seropositive JRA confirmed according to the ILAR classification, who were treated at the Childhood Rheumatology Department, V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, from 2010 to 2020. Demographic indicators, data from clinical, laboratory, and instrumental examinations, and performed therapy were assessed.

Results and discussion. The investigation enrolled 70 patients, amounting to 6.5% of the total number of patients with all clinical types of JIA. Among them, there was a great preponderance of girls (88.6%); the ratio of boys to girls was 1:7.8. The median age of onset of JRA was 12.2 [7.0; 14.0] years; the median duration of disease at diagnosis verification was 6 [4; 12] months; the median number of active joints at diagnosis of JRA was 16.5 [10.75; 23.25]; oligoarthritis was identified in 11.2% of patients at disease onset (within the first 6 months). During the first year of the disease, radiographic Stages II, III, and IV were defined in 42.9, 50, and 7.1%, respectively. Positive RF was found in 94.3% of patients; there was positivity for anti-CCP antibodies in 78.6%, a combination of positivity for RF and anti-CCP antibodies in 72.9%; only positive anti-CCR antibodies were seen in 5.7%. The median ESR at diagnosis verification was 29 [19.75; 44.5] mm/h; that of CRP was 15.0 [6.9; 34.4] mg/l. The extra-articular manifestations of the disease were found in 18 patients (25.7% of the total number of patients): fever in 5 (7.2%); lymphadenopathy in 17 (24.3%); lung damage in 3 (4.3%); rheumatoid nodules in 2 (2.9%); pericarditis in 1 (1.4%) patient, and uveitis in 1 (1.4%). Sjögren's syndrome was diagnosed in 25.7% of patients; autoimmune thyroiditis in 8.6%. A family history of autoimmune diseases was recorded in 22.8%.

Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and glucocorticoids were used in 97.1 and 48.6% of patients; respectively; the patients received synthetic disease-modifying antirheumatic drugs (sDMARDs): only methotrexate (MTX) [n=55 (78.6%)], sequentially 2 sDMARDs [n=10 (14.3%)], 3 sDMARDs [n=5 (7.1%)]; biological agents (BAs) [n=66 (94.2%)]. During the first year of the disease, Biological therapy was initiated because of the rapid progression of the erosive process in 78.6% of patients. 64.3% of children took one BA, 18.6 and 7.1% received two and three BAs, respectively. Abatacept (ABC) as the first BA was used most often (45.7%). The reasons for revision of therapy were its secondary inefficiency in most cases and serious adverse reactions in 4 patients (ABC- and infliximab-related infusion reactions in 2 cases and conversion of tubercular tests in 2). The differences in the anti-CCP antibody detection rate were statistically insignificant in the group that used only one BA effectively long and in the group that needed to switch to another BA. When choosing a BA, preference was given to tocilizumab or rituximab (RTM) in patients with seropositive JRA in the presence of systemic manifestations, and high clinical and laboratory activities and to RTM or ABC in those with detected Sjögren's syndrome.

Conclusion. Seropositive JRA is a rare subtype of JIA that has an initially unfavorable course. Most patients require early aggressive therapy, including MTX and a BA due to the rapid progression of erosive arthritis. The presence of systemic manifestations and/or Sjögren's syndrome plays a defining role in choosing a specific BA. The presence of anti-CCP antibodies does not affect the selection or change of a BA.

Keywords: seropositive juvenile rheumatoid arthritis; rheumatoid factor; anti-cyclic citrullinated peptide antibodies; methotrexate; children

Contact: Maria Igorevna Kaleda; kaleda-mi@yandex.ru

For reference: Kaleda MI, Nikishina IP, Fedorov ES, et al. Seropositive juvenile rheumatoid arthritis: analysis of the spectrum of clinical manifestations and therapy according to a retrospective study. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2021;15(1):20–26.

DOI: 10.14412/1996-7012-2021-1-20-26

Ювенильный идиопатический артрит (ЮИА) — одно из наиболее распространенных заболеваний в практике детского ревматолога, которое может оказывать значительное негативное влияние на физическую активность ребенка,

перспективы полноценной социализации и качество жизни в целом [1–3]. В отличие от ревматоидного артрита (РА) взрослых, при котором ревматоидный фактор (РФ) выявляется у подавляющего большинства пациентов, серопозитив-

ность по РФ, как и «классические» аутоиммунные ревматические заболевания, в детском возрасте встречается крайне редко, что отражает физиологические особенности детского организма и иммунопатологию ЮИА с доминированием антиген-неспецифических паттернов врожденного, а не приобретенного иммунитета. Серопозитивность по РФ относится к числу прогностически неблагоприятных факторов при ЮИА, требующих возможно более раннего назначения эффективной терапии, в первую очередь метотрексата (МТ) и генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) [4]. Серопозитивный ювенильный ревматоидный артрит (ЮРА) – самый редкий субтип ЮИА, на долю которого приходится от 3 до 10% в структуре всех клинических вариантов ЮИА [1]. Согласно классификационным критериям ILAR (International League of Associations for Rheumatology), *серопозитивный ЮРА/ЮИА – это артрит с поражением ≥ 5 суставов в течение первых 6 мес болезни, ассоциированный с положительным РФ в двух тестах в течение 3 мес, развившийся у детей в возрасте не старше 16 лет* [1]. Наиболее часто ЮРА дебютирует в возрасте 8–15 лет [1, 2]. Заболевание имеет выраженные половые различия – до 80% составляют девочки [1, 2]. Как правило, данный субтип ЮИА отличается более агрессивным течением, вероятность достижения стойкой ремиссии самая низкая среди ювенильных артритов и не превышает 5% [1, 3, 5, 6]. Структурные изменения в суставах могут развиваться в течение первых 6 мес болезни с возможным формированием анкилозов в костях запястья уже к концу первого года заболевания в случае неадекватной терапии, у 50% пациентов возникает деструктивный артрит [1–3, 5].

По данным F. Oliveira-Ramos и соавт. [5], серопозитивный ЮРА более чем в 95% случаев эволюционирует в классический серопозитивный РА взрослых с крайне неблагоприятным прогнозом. При исследовании суммарного генетического риска J. Jia и соавт. [7] выявили, что серопозитивный ЮРА генетически наиболее идентичен РА взрослых по сравнению с другими субтипами ЮИА, поэтому можно говорить об общих механизмах патогенеза и сходной клинической картине этих заболеваний. На сегодняшний день РА взрослых расценивается как весьма гетерогенное по патогенетическим механизмам заболевание, что находит отражение в большом разнообразии фенотипов и позволяет рассматривать РА не как «одну болезнь», а как клинко-иммунологический синдром [8], требующий индивидуального подбора таргетной терапии в зависимости от особенностей клинической картины и скорости прогрессирования воспалительного процесса. С учетом генетической и клинической тождественности серопозитивного РА взрослых и серопозитивного ЮРА данное положение можно справедливо экстраполировать на детский возраст.

Установлено, что наличие позитивности по РФ и антителам к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) у пациентов детского возраста положительно коррелирует с активностью заболевания и скоростью рентгенологического прогрессирования [9, 10].

Таким образом, несмотря на небольшую долю пациентов с серопозитивным ЮРА в структуре ЮИА, неблагоприятный характер течения этого клинического варианта требует особого внимания как к особенностям клинической картины, так и к своевременности назначения и коррекции проводимой терапии.

В лаборатории ревматических заболеваний детского возраста ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» (НИИР им. В.А. Насоновой) на основе имеющейся базы данных была выделена группа пациентов с серопозитивным ЮРА, проходивших лечение с 2010 по 2020 г., которая послужила основой для настоящего исследования.

Цель исследования – анализ демографических, клинических и лабораторных особенностей серопозитивного ЮРА и медикаментозной терапии по данным ретроспективного 10-летнего наблюдения.

Пациенты и методы. В ретроспективное исследование были включены все пациенты с серопозитивным ЮРА, подтвержденным в соответствии с классификационными критериями ILAR [1], находившиеся на стационарном лечении в детском ревматологическом отделении НИИР им. В.А. Насоновой в период с 2010 по 2020 г. Оценивались демографические показатели, данные клинического и лабораторно-инструментального обследования, проводимая терапия. Всем пациентам в соответствии с клиническими рекомендациями по обследованию больных с ювенильными артритами выполнялось стандартное лабораторное и инструментальное обследование, включавшее клинический анализ крови, биохимический анализ крови, скрининговое иммунологическое обследование, общий анализ мочи, исследование функции почек, электрокардиографию, эхокардиографию, УЗИ внутренних органов и суставов, рентгенографию пораженных суставов с акцентом на наиболее клинически значимые области поражения, а также органов грудной клетки, при наличии показаний – магнитно-резонансную томографию суставов, компьютерную томографию (КТ) органов грудной клетки. IgM РФ определяли нефелометрическим методом, АЦЦП – методом иммуноферментного анализа.

Исследование выполнено в рамках фундаментальной научно-исследовательской темы лаборатории ревматических заболеваний детского возраста НИИР им. В.А. Насоновой.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием программы Statistica 8,0 (Stat Soft Inc., США). Для оценки количественных переменных использована описательная статистика: медиана (Ме [25-й; 75-й перцентили]), процентное соотношение.

Результаты. Диагноз серопозитивного ЮРА был подтвержден у 70 пациентов, или у 6,5% всех пациентов с ЮИА за указанный период. Среди них мальчиков было 11,4%, соотношение мальчиков и девочек – 1:7,8. Медиана возраста дебюта ЮРА – 12,2 [7,0; 14,0] года; медиана продолжительности заболевания на момент верификации диагноза – 6 мес [4; 12]; медиана числа активных суставов на момент установления ЮРА – 16,5 [10,8; 23,3], у 11,2% пациентов в дебюте заболевания (в первые 6 мес) был выявлен олигоартрит.

В течение первого года болезни по данным инструментального обследования II рентгенологическая стадия была установлена у 42,9% больных, III стадия – у 50% и IV стадия – у 7,1% (рис. 1).

Позитивными по РФ и АЦЦП были 94,3 и 78,6% пациентов соответственно, сочетание позитивности по РФ и АЦЦП выявлено у 72,9% больных, только положительные АЦЦП имели 5,7% (см. таблицу). Медиана СОЭ на момент

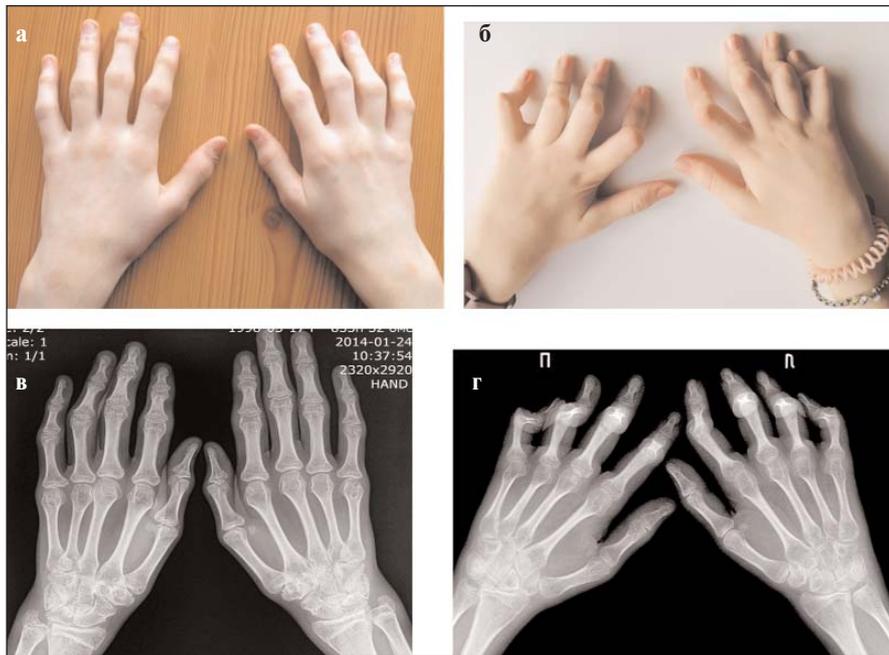


Рис. 1. Внешний вид и рентгенограммы кистей пациентки М., 16 лет: ЮРА, серопозитивный по РФ, рентгенологическая стадия III (а, в) и пациентки Н., 14 лет: ЮРА, серопозитивный по РФ и АЦЦП, рентгенологическая стадия IV (б, г). Собственные наблюдения авторов

Fig. 1. The appearance and radiographs of the hands in female Patient M. aged 16 years, with JRA seropositive for RF, radiographic X-ray Stage III (a, в) and in female Patient N., aged 14 years, with JRA seropositive for RF and anti-CCP antibodies; radiographic Stage IV (б, г). The authors' own observations

верификации диагноза составляла 29 [19,75; 44,5] мм/ч, медиана СРБ – 15,0 [6,9; 34,4] мг/л. Внесуставные проявления заболевания обнаружены у 18 (25,7%) пациентов: повышение температуры тела – у 5 (7,2%), лимфоаденопатия – у 17 (24,3%), поражение легких – у 3 (4,3%) (рис. 2), ревматоидные узелки – у 2 (2,9%), перикардит – у 1 (1,4%), увеит – у 1 пациента (1,4%).

Синдром Шёгрена был диагностирован у 25,7% больных, аутоиммунный тиреоидит – у 8,6%. Отягощенный семейный анамнез по аутоиммунной патологии имели 22,8% детей.

Клинико-лабораторная характеристика пациентов в зависимости от позитивности по РФ и АЦЦП
Clinical and laboratory characteristics of the patients depending on RF and anti-CCP antibody positivity

Показатель	Пациенты, позитивные по РФ (n=15)	Пациенты, позитивные по АЦЦП (n=4)	Пациенты, позитивные по РФ и АЦЦП (n=51)
Мальчики, %	6,7	0	13,7
Возраст дебюта, Ме [25-й; 75-й перцентили], годы	9,0 [4,2; 12,8]	12,5 [12,0; 12,6]	12,5 [7,6; 14,45]
РФ, МЕ/мл (норма 0–15,0), Ме [25-й; 75-й перцентили]	29,8 [25,0; 447,8]	0	125,5 [41,7; 253,25]
АЦЦП, Ед/мл (норма 0–5,0), Ме [25-й; 75-й перцентили]	0	16,6 [13,25; 35,2]	164,9 [50; 300]
СОЭ, мм/ч (норма 0–15), Ме [25-й; 75-й перцентили]	25 [20; 48]	24 [12,25; 34,5]	28 [19,5; 43,5]
СРБ, мг/л (норма 0–5,0), Ме [25-й; 75-й перцентили]	15,0 [12,25; 35,3]	33,0 [18,5; 36]	15,0 [6,55; 34,7]
Число активных суставов, Ме [25-й; 75-й перцентили]	17 [8; 26]	13 [11,5; 16]	17 [12; 23]
Количество пациентов с системными проявлениями, %	13,3	0	31,4

Подавляющее большинство (97,1%) пациентов получали нестероидные противовоспалительные препараты. Глюкокортикоиды (ГК) использовали 48,6% пациентов; синтетические базисные противовоспалительные препараты (сБПВП) назначали всем больным: монотерапию метотрексатом (МТ) – 55 (78,6%), последовательно 2 и 3 сБПВП – 10 (14,3%) и 5 (7,1%) соответственно. Терапия ГИБП была начата 66 (94,2%) пациентам, при этом в течение первого года заболевания – 55 (78,6%) из-за быстрого прогрессирования эрозивного процесса.

Большинство пациентов (64,3%) получили только 1 ГИБП, 18,6 и 7,1% детей – соответственно 2 и 3 ГИБП. В качестве первого ГИБП чаще назначался абатацепт (АБЦ) – в 45,7% случаев, этанерцепт (ЭТЦ) использован у 17,1% пациентов, адалимумаб (АДА) – у 10,0%, ритуксимаб (РТМ) – у 7,1%, инфликсимаб (ИНФ) – у 5,7%, тоцилизумаб (ТЦЗ) – у 4,3%, голимумаб (ГЛМ) – у 2,8%, сарилумаб – у 1,4%. В качестве второго ГИБП применяли: РТМ – у 28,6% больных, АДА – у 23,8%, АБЦ – у 19%, ЭТЦ – у 14,3%, ТЦЗ – у 9,5%, ГЛМ – у 4,8%. В качестве третьего ГИБП назначали: АДА – у 37,5% детей, ТЦЗ и РТМ – в одинаковом проценте случаев (по 25%), ЭТЦ – у 12,5%. Последовательно 4 ГИБП (АБЦ–ЭТЦ–АДА–ТЦЗ; АБЦ–ЭТЦ–АДА–РТМ; ТЦЗ–АБЦ–АДА–РТМ) получали 4,3% пациентов (рис. 3).

Причинами пересмотра схемы лечения в большинстве наблюдений стали вторичная неэффективность терапии, а также серьезные нежелательные реакции у 4 пациентов (инфузионные реакции на АБЦ и ИНФ – у 2, выраж туберкулиновых проб – у 2). Статистически значимых различий в частоте выявления позитивности по АЦЦП и выживаемости

генно-инженерной биологической терапии в группе с эффективным длительным использованием только 1 ГИБП и в группе, в которой потребовалась смена ГИБП, не выявлено. При наличии системных проявлений, высокой клинической и лабораторной активности в рамках серопозитивного ЮРА предпочтение отдавалось ТЦЗ или РТМ, у пациентов с диагностированным синдромом Шёгрена – РТМ или АБЦ.

Обсуждение. Серопозитивный ЮРА – один из наиболее редких субтипов ЮИА. Заболеваемость для европейских стран и США находится на уровне 0,3–0,7 на 100 тыс. пациенто-лет, а суммарная распространенность – 6,7 на 100 тыс. детского населения [11]. Доля пациентов с серопозитивным ЮРА в структуре ЮИА в нашем исследовании составила 6,5%, что соответствует результатам недавно опубликованного шведского исследования (6,8%) [10], а также данным о частоте этого субтипа в целом (3–10%) [2]. Результаты настоящего исследования, касающиеся половых различий и возраста дебюта заболевания, совпадают с таковыми большинства ранее опубликованных работ [1, 2, 12].

Среди наших пациентов 94,3% были позитивны по РФ, еще 4 ребенка были включены в исследование на основании опубликованных в 2019 г. новых предложений по классификационным критериям ЮИА, которые позволяют верифицировать диагноз при наличии не менее одного положительного теста на АЦЦП без обязательной позитивности по РФ [13]. На момент установления диагноза медиана продолжительности заболевания составила 6 мес, что согласуется с данными аналогичных исследований, проведенных в Швеции и США: 5,0 и 6,6 мес соответственно [11, 12]. Практически четверть больных (22,8%) имели наследственную отягощенность по аутоиммунной патологии, что соответствует данным литературы о повышенной частоте семейной агрегации аутоиммунных заболеваний [1, 11]. Так, согласно результатам исследования С.Ф. Куо и соавт. [14], риск развития РА у детей, родители которых страдают этим заболеванием, повышен в 4,65 раза с большой вероятностью дебюта в детском и подростковом возрасте.

В первые 6 мес заболевания олигоартикулярное поражение имели 11,2% пациентов исследуемой группы, что подтверждает необходимость обязательного определения РФ и по возможности АЦЦП у всех больных с предполагаемым диагнозом ЮИА. В новых рекомендациях по диагностике ЮИА термин «полиартрит» был заменен на «артрит» в связи с тем, что количество пораженных суставов больше не является классификационным критерием [13]. В соответствии с международной классификацией ЮИА (ILAR) в названии РФ-позитивного субтипа определение «ревматоидный» не используется, что отражает исторические корни существующих разногласий, связанных с ранее необоснованно широким использованием термина «ревматоидный артрит» применительно к детскому возрасту.

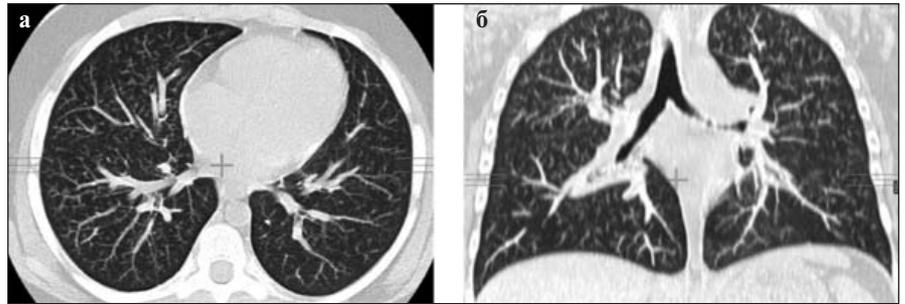


Рис. 2. Данные мультиспиральной КТ легких (а, б) пациентка С., 9 лет: ЮРА, полиартрит, позитивный по РФ и АЦЦП, с системными проявлениями (лимфоаденопатия, ревматоидные узелки, поражение легких – бронхолит, ревматоидные узелки в легких). Собственное наблюдение авторов

Fig. 2. Multislice CT of the lung (a, б) in female Patient S., aged 9 years, with JRA, polyarthrit, positive for RF and anti-CCP antibodies, with systemic manifestations (lymphadenopathy, rheumatoid nodules, lung damage (bronchiolitis), rheumatoid nodules in the lung). The authors' own observation

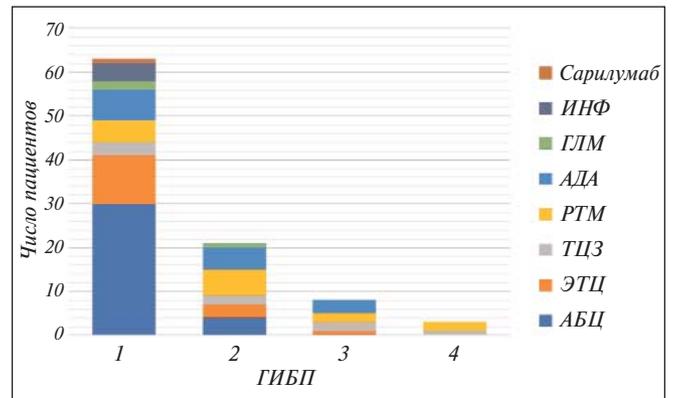


Рис. 3. ГИБП, использованные у пациентов с серопозитивным ЮРА¹

Fig. 3. BAs used in patients with seropositive JRA

Выделенные нами по признаку наличия/отсутствия РФ и АЦЦП группы были несопоставимы по числу пациентов, поэтому на основе представленного материала можно говорить только о прослеженных тенденциях и сравнивать полученные результаты с имеющимися в литературе сведениями. У 72,9% наших пациентов был выявлен как положительный РФ, так и положительный АЦЦП, что соответствует данным Е. Berthold и соавт. (70,6%) [12] и М. van Rossum и соавт. (73%) [15]. Анализируемые группы практически не различались по лабораторной активности, при этом у значительно большего числа пациентов (31,4%), позитивных по обоим показателям, отмечались системные проявления по сравнению с теми, кто имел только положительный РФ (13,3%). Среди больных, позитивных только по АЦЦП, признаков системности не выявлено, что может быть обусловлено их небольшим числом и невысоким титром аутоантител.

Согласно данным литературы, при РА обнаруживается связь между уровнем АЦЦП и тяжестью интерстициального заболевания легких (ИЗЛ). Кроме того, предполагается, что АЦЦП играют самостоятельную роль в развитии ИЗЛ, так как у пациентов с высоким уровнем этих аутоантител

¹Цветной рисунок к этой статье представлен на сайте: mrj.ima-press.net

могут выявляться изменения в легких и при отсутствии РА [16]. Существенно более низкие значения АЦЦП при негативности по РФ в нашем исследовании соответствуют данным М. Sparchez и соавт. [17], которые показали, что АЦЦП выявляются в более низких титрах у РФ-негативных пациентов с ЮИА, но при этом они достоверно ассоциируются с большей частотой полиартикулярного поражения ($p=0,016$), а также с наличием более раннего повреждения суставов ($p<0,001$), что свидетельствует о необходимости определения уровня АЦЦП даже при отсутствии позитивности по РФ.

В настоящее время нет систематизированных сведений о частоте системных проявлений при данном субтипе ЮИА, за исключением отдельных описаний. По данным исследований, проведенных при серопозитивном РА, у взрослых внесуставные проявления чаще отмечаются в дебюте и в первые годы заболевания: ревматоидные узелки — до 30% случаев, плеврит — до 10%, ИЗЛ — до 12% [18]. У детей подобные проявления встречаются реже. В работах конца XX в. показано, что поражение легких при серопозитивном ЮРА наблюдается примерно в 4% и чаще всего представлено лимфоцитарной интерстициальной пневмонией, лимфоидным фолликулярным бронхолитом, плевритом [19]. Исследователи отмечали диссоциацию между рентгенологической картиной и минимальным нарушением функции внешнего дыхания. Согласно большому серию наблюдений, частота увеита у детей с серопозитивным ЮРА составляет 1,4–4,5% [1]. В нашем исследовании ревматоидные узелки были выявлены лишь у 2 (2,9%) пациентов, увеит — у 1 (1,4%), поражение легких — у 3 (4,3%).

Серопозитивный ЮРА является одним из наиболее прогностически неблагоприятных субтипов ЮИА, что подтверждают полученные нами данные: формирование продвинутой рентгенологической стадии наблюдалось уже на первом году болезни, поэтому для практикующих педиатров-ревматологов наряду с вопросами своевременной диагностики актуальной представляется проблема выбора терапевтической тактики. Согласно данным литературы, частота достижения стойкой ремиссии при серопозитивном ЮРА наиболее низкая — менее 5% [1, 3, 20]. Даже при своевременно начатой адекватной терапии с ранним назначением сБПВП и ГИБП частота ремиссии составляет 42–65% [1].

Неблагоприятными факторами, требующими ранней агрессивной терапии, в соответствии с рекомендациями ACR (American College of Rheumatology) 2019 г., считаются: позитивность по РФ и АЦЦП, признаки повреждения сустава по данным визуализирующих методов обследования [4]. Современная концепция лечения ЮРА предусматривает незамедлительное назначение патогенетической терапии после установления диагноза, в качестве препарата первой

линии обычно используется МТ [1, 2, 6, 20]. Согласно рекомендациям ACR 2019 г., применение МТ предпочтительнее по сравнению с назначением лефлуномида или сульфасалазина [4]. Все наши пациенты использовали сБПВП и в качестве первого препарата — МТ. Аналогичные данные приводят Е. Berthold и соавт. [12]. На начальном этапе терапии почти половина наших больных получали ГК в средних либо низких дозах, что обусловлено активностью и быстро прогрессирующим течением заболевания и согласуется с последними рекомендациями ACR. В соответствии с этими рекомендациями при лечении пациентов с высокой или умеренной активностью заболевания показано применение коротким курсом (<3 мес) пероральных ГК в период начала или эскалации терапии. Подобная схема терапии может быть наиболее полезной при значительном нарушении функции и/или выраженных симптомах воспаления [4]. Системная терапия ГК в настоящем исследовании использовалась реже, чем в других работах [6, 12, 20]. Число пациентов, которым мы назначали ГИБП, оказалось выше, чем в исследовании Е. Berthold и соавт. [12]: 94,2 и 70,6% соответственно. С учетом быстро прогрессирующего эрозивного процесса и высокой активности заболевания представляется обоснованным ранее (в течение первого года болезни) назначение ГИБП большинству пациентов, что соответствует данным J. Guzman и соавт. [20]. Эти авторы при наблюдении 1104 детей с ЮИА отметили высокую потребность в раннем назначении сБПВП и ГИБП при серопозитивном ЮРА, как и при ЮИА с системным началом, по сравнению с другими субтипами. Следует подчеркнуть, что все включенные в наше исследование пациенты получали ГИБП в комбинации с сБПВП. Данная схема согласуется с рекомендациями ACR 2019 г., согласно которым у детей и подростков с ЮИА и полиартритом предпочтительнее инициация терапии ГИБП в комбинации с сБПВП по сравнению с монотерапией ГИБП [4]. При выборе конкретного препарата принимали во внимание базовую активность заболевания, наличие системных проявлений, сопутствующей патологии, а также рекомендации по терапии серопозитивного РА взрослых с учетом генетической и клинической тождественности этих нозологий [1, 5, 7]. Так, у пациентов с вторичным синдромом Шёгрена не применяли ингибиторы фактора некроза опухоли в связи с высоким риском возникновения в последующем лимфопролиферативного заболевания.

Заключение. Серопозитивный ЮРА — редкий субтип ЮИА, который характеризуется исходно высокой активностью. Большинству пациентов требуется раннее назначение иммунодепрессантов, включая МТ и ГИБП, из-за быстрого прогрессирования эрозивного артрита. Наличие системных проявлений и/или синдрома Шёгрена играет определяющую роль при выборе конкретного ГИБП. Наличие АЦЦП не влияет на выбор или смену ГИБП.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Petty RE, Laxer RM, Lindsley CB, Wedderburn LR, editors. Textbook of Pediatric Rheumatology. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2016. P. 223-7.
- Алексеева ЕИ. Ювенильный идиопатический артрит: клиническая картина, диагностика, лечение. Вопросы современной педиатрии. 2015;14(1):78-94. [Alekseeva EI. Juvenile idiopathic arthritis: clinical picture, diagnosis, treatment. *Voprosy sovremennoi pediatrii*. 2015;14(1):78-94. (In Russ.)].
- Oliveira S, Ravelli A, Pistorio AM, et al. Proxy-reported healthrelated quality of life of patients with juvenile rheumatoid arthritis: the Pediatric Rheumatology International Trials Organization multinational quality of life cohort study. *Arthritis Rheum*. 2007 Feb 15;57(1):35-43. doi: 10.1002/art.22473.
- Ringold S, Angeles-Han ST, Beukelman T, et al. 2019 American College of

- Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis: Therapeutic Approaches for Non-Systemic Polyarthritis, Sacroiliitis, and Enthesitis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2019 Jun;71(6):717-34. doi: 10.1002/acr.23870. Epub 2019 Apr 25.
5. Oliveira-Ramos F, Eusebio M, Martins FM, et al. Juvenile idiopathic arthritis in adulthood: fulfilment of classification criteria for adult rheumatic diseases, long-term outcomes and predictors of inactive disease, functional status and damage. *RMD Open*. 2016 Sep 22; 2(2):e000304. doi: 10.1136/rmdopen-2016-000304. eCollection 2016.
6. Wallace CA, Giannini EH, Spalding SJ, et al. Trial of early aggressive therapy in polyarticular juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum*. 2012 Jun;64(6):2012-21. doi: 10.1002/art.34343. Epub 2011 Dec 19.
7. Jia J, Li J, Yao X, et al. Genetic architecture study of rheumatoid arthritis and juvenile idiopathic arthritis. *PeerJ*. 2020 Jan 15;8:e8234. doi: 10.7717/peerj.8234. eCollection 2020.
8. Насонов ЕЛ, Лиля АМ. Ревматоидный артрит: достижения и нерешенные проблемы. *Терапевтический архив*. 2019; 91(5):4-7. [Nasonov EL, Lila AM. Rheumatoid arthritis: achievements and unsolved problems. *Terapevticheskii arkhiv*. 2019;91(5):4-7. (In Russ.)].
9. Mahmud SA, Binstadt BA. Autoantibodies in the Pathogenesis, Diagnosis, and Prognosis of Juvenile Idiopathic Arthritis. *Front Immunol*. 2019 Jan 14;9:3168. doi: 10.3389/fimmu.2018.03168. eCollection 2018.
10. Lipinska J, Lipinska S, Kasielski M, Smolewska E. Anti-MCV and anti-CCP antibodies-diagnostic and prognostic value in children with juvenile idiopathic arthritis (JIA). *Clin Rheumatol*. 2016 Nov;35(11):2699-706. doi: 10.1007/s10067-016-3355-1. Epub 2016 Jul 25.
11. Harrold LR, Salman C, Shoor S, et al. Incidence and Prevalence of Juvenile Idiopathic Arthritis Among Children in a Managed Care Population, 1996–2009. *J Rheumatol*. 2013 Jul;40(7):1218-25. doi: 10.3899/jrheum.120661. Epub 2013 Apr 15.
12. Berthold E, Mansson B, Kahn R. Outcome in juvenile idiopathic arthritis: a population-based study from Sweden. *Arthritis Res Ther*. 2019 Oct 28;21(1):218. doi: 10.1186/s13075-019-1994-8.
13. Martini A, Ravelli A, Avcin T, et al. Toward new classification criteria for juvenile idiopathic arthritis: first steps, Pediatric Rheumatology International Trials Organization International Consensus. *J Rheumatol*. 2019 Feb;46(2):190-7. doi: 10.3899/jrheum.180168. Epub 2018 Oct 1.
14. Kuo CF, Grainge MJ, Valdes AM, et al. Familial aggregation of rheumatoid arthritis and co-aggregation of autoimmune diseases in affected families: a nationwide population-based study. *Rheumatology (Oxford)*. 2017 Jun 1;56(6):928-933. doi: 10.1093/rheumatology/kew500.
15. Van Rossum M, van Soesbergen R, de Kort S, et al. Anti-cyclic citrullinated peptide (anti-CCP) antibodies in children with juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol*. 2003 Apr;30(4):825-8.
16. Giles JT, Danoff SK, Sokolove J, et al. Association of fine specificity and repertoire expansion of anticitrullinated peptide antibodies with rheumatoid arthritis associated interstitial lung disease. *Ann Rheum Dis*. 2014 Aug;73(8):1487-94. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-203160. Epub 2013 May 28.
17. Sparchez M, Miu N, Bolba C, et al. Evaluation of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies may be beneficial in RF-negative juvenile idiopathic arthritis patients. *Clin Rheumatol*. 2016 Mar;35(3):601-7. doi: 10.1007/s10067-015-2971-5. Epub 2015 May 21.
18. Das S, Padhan P. An Overview of the Extraarticular Involvement in Rheumatoid Arthritis and its Management. *J Pharmacol Pharmacother*. Jul-Sep 2017;8(3):81-6. doi: 10.4103/jpp.JPP_194_16.
19. Athreya BH, Doughty RA, Bookspan M, et al. Pulmonary manifestations of juvenile rheumatoid arthritis: a report of eight cases and review. *Clin Chest Med*. 1980 Sep; 1(3):361-74.
20. Guzman J, Oen K, Tucker LB, et al. The outcomes of juvenile idiopathic arthritis in children managed with contemporary treatments: results from the ReACCh-Out cohort. *Ann Rheum Dis*. 2015 Oct;74(10):1854-60. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-205372. Epub 2014 May 19.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

22.07.2020/15.09.2020/21.09.2020

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Исследование выполнено в рамках фундаментальной темы «Эволюция ранних артритов и разработка инновационных технологий фармакотерапии ревматических заболеваний у детей и взрослых», № темы Минобрнауки 0514-2019-0018, № темы НИОКР АААА-А19-119021190149-0.

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

The investigation has been conducted within the fundamental topic «The evolution of early arthritis and the development of innovative pharmacotherapy technologies for rheumatic diseases in children and adults», topic №0514-2019-0018 of the Ministry of Education and Science of Russia, topic №АААА-А19-119021190149-0 of R&D.

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

Каледа М.И. <https://orcid.org/0000-0002-0513-6826>

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

Федоров Е.С. <https://orcid.org/0000-0003-2671-1655>

Арсеньева С.В. <https://orcid.org/0000-0001-9803-0221>

Шаповаленко А.Н. <https://orcid.org/0000-0003-1648-7848>

Достижение минимальной активности болезни при псориатическом артрите в зависимости от времени назначения синтетических базисных противовоспалительных препаратов, сравнительный анализ эффективности пероральной и подкожной форм метотрексата. Данные Общероссийского регистра пациентов с псориатическим артритом

Коротаева Т.В.¹, Логинова Е.Ю.¹, Губарь Е.Е.¹, Корсакова Ю.Л.¹, Седунова М.В.², Приставский И.Н.², Кушнир И.Н.³, Умнова И.Ф.⁴, Кудишина С.С.⁵

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

²ГБУЗ «Клиническая ревматологическая больница №25», Санкт-Петербург; ³ГАУЗ КО «Кемеровская областная клиническая больница им. С.В. Беляева», Кемерово; ⁴БУЗОО «Областная клиническая больница», Омск; ⁵КГАУЗ «Владивостокская клиническая больница №2», Владивосток

¹Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; ²Россия, 190068, Санкт-Петербург, ул. Большая Подьяческая, 30; ³Россия, 650000, Кемерово, Октябрьский проспект, 22; ⁴Россия, 644111, Омск, ул. Березовая, 3;

⁵Россия, 690105, Владивосток, ул. Русская, 57

Целью терапии псориатического артрита (ПсА) является достижение ремиссии или минимальной активности болезни (МАБ). В соответствии с рекомендациями EULAR синтетические базисные противовоспалительные препараты (сБПВП), в частности метотрексат (МТ), являются первой линией терапии (ПсА).

Цель исследования – изучение частоты достижения МАБ после инициации терапии сБПВП у больных с ранней и поздней стадиями ПсА и эффективности перорального и парентерального применения МТ.

Пациенты и методы. В исследование включено 253 пациента (93 мужчины и 160 женщин) с диагнозом ПсА, соответствующим критериям CASPAR (2006), наблюдающихся в Общероссийском регистре пациентов с ПсА. Медиана (Ме) возраста составила 47 (Min 20 – Max 82) лет. Все пациенты получали сБПВП: МТ – 211 пациентов, из них 102 в таблетированной форме и 109 парентерально; лефлуномид – 7, сульфасалазин – 24, апремиласт – 10, тофацитиниб – 1. В зависимости от длительности болезни в момент инициации терапии сБПВП пациенты были разделены на две группы. В 1-ю группу вошли 165 больных ранним ПсА с длительностью болезни ≤2 года, во 2-ю группу – 88 пациентов с длительностью болезни >2 лет. У 182 пациентов (68 мужчин и 114 женщин) была оценена эффективность таблетированной и парентеральной форм МТ. Каждые 6 мес больным проводилось стандартное ревматологическое обследование, включавшее оценку активности ПсА. Эффективность терапии МТ оценивалась по достижению больными МАБ (5 критериев из 7).

Результаты и обсуждение. МАБ после назначения сБПВП достигли 39 (24%) из 165 больных ранним ПсА и 4 (5%) из 88 длительно болеющих пациентов. Пациенты, начавшие принимать сБПВП на ранней стадии болезни, значимо чаще достигали МАБ, чем пациенты с поздней стадией ПсА (отношение шансов, ОШ 6,5; 95% доверительный интервал, ДИ 2,2–18,9). Через 11 лет после начала терапии сБПВП у пациентов с поздней стадией заболевания кумулятивная частота достижения МАБ составила 5% ($p < 0,05$). Из 182 больных, получавших МТ в пероральной или подкожной форме, 16,5% достигли МАБ. На фоне парентерального введения МТ МАБ отмечена у 25 (31%) пациентов, тогда как при пероральном применении МТ – только у 5 (5%). Пациенты, получавшие МТ парентерально, значимо чаще достигали МАБ, чем получавшие МТ в таблетированной форме (ОШ 8,8; 95% ДИ 3,2–24,3). За 27 мес терапии парентеральным МТ кумулятивная частота достижения МАБ составила 48%, тогда как при пероральном приеме – 7% ($p < 0,05$). У пациентов, достигших МАБ, средняя доза парентерального МТ составила 17 мг/нед, а у не достигших МАБ – 15 мг/нед. Средняя доза пероральной формы МТ равнялась 15 мг/нед независимо от достижения МАБ.

Заключение. Назначение сБПВП при раннем ПсА, длительностью ≤2 года, позволяет достигать МАБ значимо чаще и быстрее, чем на более поздних стадиях заболевания. В реальной клинической практике из сБПВП в большинстве случаев назначается МТ, на фоне лечения которым 16,5% больных достигают МАБ. Применение парентеральной формы МТ значимо повышает эффективность терапии и позволяет достичь МАБ практически у трети (31%) больных.

Ключевые слова: псориатический артрит; минимальная активность болезни; синтетические базисные противовоспалительные препараты; метотрексат.

Контакты: Татьяна Викторовна Коротаева; tatianakorotaeva@gmail.com

Для ссылки: Коротаева ТВ, Логинова ЕЮ, Губарь ЕЕ и др. Достижение минимальной активности болезни при псориатическом артрите в зависимости от времени назначения синтетических базисных противовоспалительных препаратов, сравнительный анализ эффективности пероральной и подкожной форм метотрексата. Данные Общероссийского регистра пациентов с псориатическим артритом. Современная ревматология. 2021;15(1):27–31. DOI: 10.14412/1996-7012-2021-1-27-31

Achievement of minimal disease activity in psoriatic arthritis according to the time of administration of synthetic disease-modifying antirheumatic drugs, a comparative analysis of the efficacy of oral and subcutaneous methotrexate.

Data from the All-Russian Psoriatic Arthritis Registry

Korotaeva T.V.¹, Loginova E.Yu.¹, Gubar E.E.¹, Korsakova Yu.L.¹, Sedunova M.V.², Pristavsky I.N.², Kushnir I.N.³, Umnova I.F.⁴, Kudishina S.S.⁵

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow; ²Clinical Rheumatology Hospital Twenty-Five, Saint Petersburg; ³S.V. Belyaev Kemerovo Regional Clinical Hospital, Kemerovo; ⁴Regional Clinical Hospital, Omsk; ⁵Vladivostok Clinical Hospital Two, Vladivostok

¹34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia; ²30, Bolshaya Pod'yacheskaya St., Saint Petersburg 190068, Russia; ³22, Oktyabrsky Prospect, Kemerovo 650000, Russia; ⁴3, Berezovaya St., Omsk 644111, Russia; ⁵57, Russkaya St., Vladivostok 690105, Russia

The goal of psoriatic arthritis (PsA) therapy is to achieve remission or minimal disease activity (MDA). According to the EULAR guidelines, synthetic disease-modifying antirheumatic drugs (sDMARDs), methotrexate (MTX) in particular, are first-line therapy for PsA.

Objective: *to study the rate of MDA achievement after initiation of sDMARD therapy in patients with early- and late-stage PsA and the efficacy of oral and parenteral MTX.*

Patients and methods. *The investigation enrolled 253 patients (93 men and 160 women) diagnosed with PsA who met the appropriate 2006 CASPAR (CLASsification criteria for Psoriatic ARthritis) criteria and were recorded in the All-Russian PsA Registry. The median (Me) age was 47 (Min 20 – Max 82) years. All the patients took sDMARDs: MTX (n=211) that was received orally (as tablets) (n=102) and parenterally (n=109); leflunomide (n=7); sulfasalazine (n=24); apremilast (n=10); and tofacitinib (n=1). According to the disease duration at sDMARD treatment initiation, the patients were divided into two groups. Group 1 included 165 patients with an early PsA duration of less than 2 years and Group 2 consisted of 88 patients with a disease duration of >2 years. The efficiency of oral and parenteral MTX was evaluated in 182 patients (68 men and 114 women). Every 6 months, the patients underwent a standard rheumatology examination that included PsA activity assessment. The efficiency of MTX therapy was evaluated from MDA achievement (5 out of the 7 criteria) in the patients.*

Results and discussion. *After sDMARD prescription, MDA was achieved in 39 (24%) of the 165 patients with early PsA and in 4 (5%) of the 88 long-term patients. The patients who started sDMARD at an early stage of the disease were significantly more likely to achieve MDA than those with late-stage PsA (odds ratio (OR) 6.5; 95% confidence interval (CI) 2.2–18.9). At 11 years after sDMARD therapy initiation, the cumulative MDA achievement rate in the patients with late-stage disease was 5% (p<0.05). MDA was achieved by 16.5% of the 182 patients receiving oral or subcutaneous MTX. MDA was observed in 25 (31%) patients who received parenteral MTX and in only 5 (5%) patients who took oral MTX. The patients who received parenteral MTX were significantly more likely to achieve MDA than those who took oral MTX as tablets (OR 8.8; 95% CI 3.2–24.3). Following 27-month parenteral MTX therapy, the cumulative rate of MDA achievement was 48%, whereas after oral MTX treatment, that was 7% (p<0.05). In the patients who achieved MDA, the mean dose of parenteral MTX was 17 mg/week, and in those who failed, that was 15 mg/week. The mean dose of oral MTX was 15 mg/week, regardless of MDA achievement.*

Conclusion. *The administration of sDMARD at an early stage of PsA lasting less than 2 years allows MDA to be achieved significantly more often and faster than at later stages of the disease. Among sDMARDs, preference is mostly given to the use of MTX in real clinical practice; the treatment with the latter enables 16.5% of patients to achieve MDA. Parenteral MTX significantly enhances the efficiency of therapy and can achieve MDA in almost one third (31%) of patients.*

Keywords: *psoriatic arthritis; minimal disease activity; synthetic disease-modifying antirheumatic drugs; methotrexate.*

Contact: *Tatiana Viktorovna Korotaeva; tatianakorotaeva@gmail.com*

For reference: *Korotaeva TV, Loginova EYu, Gubar EE, et al. Achievement of minimal disease activity in psoriatic arthritis according to the time of administration of synthetic disease-modifying antirheumatic drugs, a comparative analysis of the efficacy of oral and subcutaneous methotrexate. Data from the All-Russian Psoriatic Arthritis Registry. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2021;15(1):27–31. DOI: 10.14412/1996-7012-2021-1-27-31*

Псориатический артрит (ПсА) – хроническое воспалительное заболевание суставов, позвоночника и энтезисов, которое обычно наблюдается у больных псориазом. В связи с прогрессирующим поражением опорно-двигательного аппарата и кожи ПсА оказывает негативное влияние на трудоспособность, качество жизни и социальную адаптацию больных [1]. Целью терапии ПсА является достижение ремиссии, низкой или минимальной активности болезни

(МАБ). По современным представлениям раннее назначение медикаментозной терапии больным с активным ПсА ассоциируется с лучшими клиническими и рентгенологическими исходами, оказывает существенное позитивное влияние на прогноз заболевания [2–4]. В соответствии с рекомендациями EULAR (European League Against Rheumatism) 2019 г. у пациентов с полиартритом и поражением кожи в качестве первого синтетического базисного противовоспа-

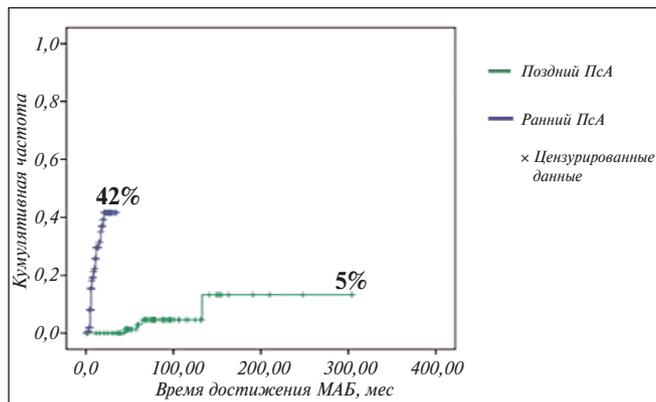


Рис. 1. Кумулятивная частота и время достижения МАБ после начала терапии сБПВП у больных ранним и поздним ПсА
Fig. 1. The cumulative rate and time of MDA achievement after starting sDMARD therapy in early and late PsA

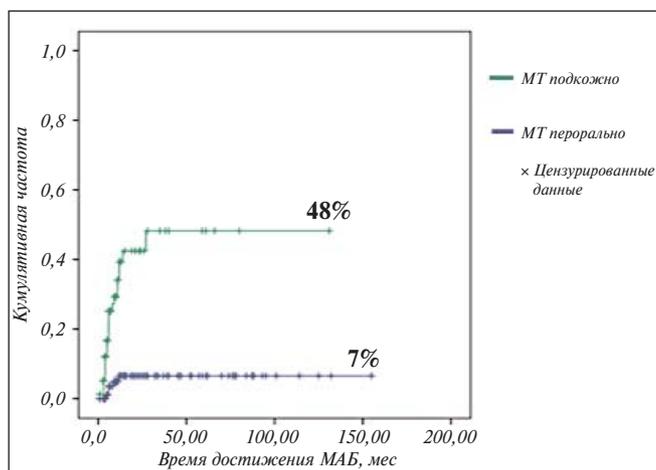


Рис. 2. Кумулятивная частота и время достижения МАБ после начала терапии МТ в пероральной и подкожной формах у больных ПсА
Fig. 2. The cumulative rate and time of MDA achievement in patients with PsA after starting therapy with oral and subcutaneous MTX

лительного препарата (сБПВП) предлагается использовать метотрексат (МТ) [5]. Данные о применении МТ в реальной клинической практике противоречивы. Существуют единичные рандомизированные контролируемые исследования (РКИ), доказывающие эффективность его назначения при ПсА. Тем не менее широкое использование МТ связано с его предполагаемой эффективностью, как было показано при псориазе и ревматоидном артрите, широкой доступностью и низкой стоимостью.

Цель исследования – изучение частоты достижения МАБ после инициации терапии сБПВП у больных ПсА с ранней и поздней стадиями болезни, включенных в Общероссийский регистр пациентов с ПсА, и оценка эффективности перорального и парентерального применения МТ.

Пациенты и методы. В исследование включено 253 пациента (93 мужчины и 160 женщин) с диагнозом ПсА, соответствующим критериям CASPAR (Classification criteria for Psoriatic Arthritis), 2006 г. и наблюдающихся в Общероссийском регистре пациентов с ПсА. Медиана возраста больных составила 47 (Min 20 – Max 82) лет. Все пациенты получали

сБПВП: МТ – 211 (83,4%), из них перорально 102, парентерально 109 (внутримышечно 29, подкожно 80); лефлуномид – 7, сульфасалазин – 24, апремиласт – 10, тофацитиниб – 1. В зависимости от длительности болезни на момент инициации терапии сБПВП пациенты были разделены на две группы. В 1-ю группу вошли 165 больных ранним ПсА с длительностью болезни ≤ 2 года, во 2-ю группу – 88 пациентов с длительностью болезни > 2 лет.

Дополнительно у 182 пациентов (68 мужчин и 114 женщин) была оценена эффективность таблетированной и парентеральной форм МТ. Из этих пациентов 102 (56%) получали МТ в таблетированной форме, остальные 80 (44%) – парентерально.

Исходно и затем каждые 6 мес определяли число болезненных суставов (ЧБС) из 78, число припухших суставов (ЧПС) из 76, индекс Ричи, выраженность боли в суставах и общую оценку активности заболевания по мнению пациента (ОЗП) и врача по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), число воспаленных энтезисов с помощью индекса LEI (Leeds Enthesitis Index), функциональный индекс HAQ (Health Assessment Questionnaire), уровень СРБ (в мг/л) в сыворотке крови и СОЭ (по Вестергрену в мм/ч).

Площадь псориатического поражения кожи оценивали по BSA (Body Surface Area, от 0 до 100%). При BSA $> 3\%$ определяли индекс распространенности и тяжести псориаза PASI (Psoriasis Area and Severity Index, от 0 до 72 баллов).

Для оценки активности ПсА использовали критерии МАБ: ЧБС ≤ 1 , ЧПС ≤ 1 , PASI ≤ 1 или BSA ≤ 3 , число боли пациентом ≤ 15 мм, ОЗП ≤ 20 мм, HAQ $\leq 0,5$, число воспаленных энтезисов ≤ 1 [10, 11]. Однократно за время наблюдения определяли количество больных, достигших МАБ (5 критериев из 7) или ремиссии по DAPSA (Disease Activity Psoriatic Arthritis score ≤ 4) на фоне терапии МТ.

Статистическая обработка была выполнена с использованием программы Statistica 10. Вычисляли средние значения показателей (M) и стандартное отклонение (SD). При отличии распределения от нормального рассчитывали медиану (Me [25-й; 75-й перцентили]), 95% доверительный интервал (ДИ), Min-Max. Выполняли кумулятивный анализ Каплана–Мейера, тесты Breslow, Tarone–Ware, Log Rank. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты. МАБ на фоне лечения сБПВП достигли 43 (17%) из 253 больных ПсА. Сравнительный анализ показал, что у пациентов 1-й группы МАБ регистрировалась значительно чаще – в 24% случаев (39 из 165 больных), чем во 2-й группе – в 5% (4 из 88 больных); отношение шансов (ОШ) – 6,5; (95% доверительный интервал, ДИ 2,2–18,9). На ранней стадии ПсА через 21 мес после начала терапии сБПВП кумулятивная частота достижения МАБ составила 42%, тогда как на поздней стадии заболевания через 11 лет после начала лечения сБПВП – 5%, что было значительно реже по сравнению с пациентами с ранним ПсА ($p < 0,05$, тесты Breslow, Tarone–Ware; рис. 1).

Из 182 больных, получавших МТ в пероральной или парентеральной форме, только у 16,5% зафиксирована МАБ. Из 80 пациентов, применявших МТ парентерально, МАБ достигли 25 (31%), остальные 55 (69%) ее не достигли. Только 5 (5%) из 102 больных, получавших МТ перорально, достигли МАБ. Значимо чаще МАБ регистрировали при использовании парентеральной формы МТ, чем таблетированной (ОШ 8,8; 95% ДИ 3,2–24,3). За 27 мес терапии па-

рентеральным МТ кумулятивная частота достижения МАБ составила 48%, а при пероральном приеме — 7% ($p < 0,05$) (рис. 2). Медиана дозы МТ при подкожном введении у пациентов, достигших МАБ, составила 17 мг/нед (Min 10 — Max 25), у не достигших МАБ — 15 мг/нед (Min 10 — Max 20). При пероральном приеме доза МТ равнялась 15 мг/нед (Min 10 — Max 20) независимо от достижения МАБ.

Обсуждение. В клинических рекомендациях цель терапии ПсА определена как достижение ремиссии или МАБ [1, 5]. Данные регистров ПсА свидетельствуют о низком уровне достижения целей терапии ПсА в реальной клинической практике. Так, в американском регистре CORRONA [6] за период наблюдения 15,7 мес из 148 пациентов МАБ зафиксирована лишь у 23%. В общероссийском регистре RU-PsART в среднем за 11 мес наблюдения МАБ отмечалась у 22% больных (у 60 из 274) [7]. По нашему мнению, низкая частота достижения МАБ в реальной клинической практике объясняется редким назначением активной терапии в первые годы заболевания, когда существует «окно возможности» для изменения течения болезни.

Результаты настоящего исследования показали, что в реальной клинической практике назначение сБПВП позволяет достичь МАБ только у 17% больных ПсА. В то же время на фоне лечения сБПВП больные ранним ПсА значимо чаще и быстрее достигают МАБ, чем длительно болеющие пациенты.

Среди сБПВП, рекомендованных для лечения ПсА, МТ является препаратом первой линии, несмотря на недостаточность доказательной базы и противоречивые данные о его эффективности при ПсА. Анализ лечения, которое больные ПсА получают в реальной клинической практике в России, показал, что сБПВП используют 77,5%, в основном это МТ (83%) [8].

В исследовании В. J. Sheane и соавт. [9] к 6 мес терапии МТ из 167 больных ПсА лишь 29 (17,4%) достигли МАБ, ЧПС ≤ 1 — 97 (58,1%) и PASI ≤ 1 — 138 (82,6%). Только 22 (13,2%) пациента оценили общую активность заболевания ≤ 20 мм по ВАШ. Воспалительная боль в нижней части спины и дактилиты ассоциировались с низкой вероятностью достижения МАБ.

В открытом многоцентровом РКИ TICORA в рамках стратегии лечения до достижения цели (Т2Т) была проанализирована эффективность МТ у 206 пациентов с ранним периферическим ПсА [10]. В первые 12 нед монотерапию МТ получали 188 (91,2%) больных, в том числе 104 в дозе > 15 мг/нед, из них только 5 подкожно. К 12 нед терапии ACR20 достигли 40,8% пациентов, ACR50 — 18,8% и ACR70 — 8,6%, МАБ — 22,4%, улучшение кожного счета с достижением PASI75 отмечено у 27,2%. Была выявлена тенденция к увеличению пропорции пациентов, достигших ACR20, ACR50 и PASI75, среди получавших МТ в дозе > 15 мг/нед.

В нашем исследовании МАБ зарегистрирована у 16,5% больных, получавших МТ, что совпадает с результатами Торонтской когорты ПсА [9]. Однако сравнительный анализ применения МТ показал преимущество назначения парентерального МТ, на фоне которого МАБ была достигнута в 31% случаев по сравнению с 5% при пероральном приеме.

Парентеральное применение МТ повышает его биодоступность, приводя к быстрой и полной абсорбции препара-

та, более высокому уровню в сыворотке крови и менее разнообразным побочным эффектам, чем пероральный прием [11, 12]. Клинический опыт подтверждает, что подкожная форма МТ более эффективна, чем его пероральный прием, и может иметь значительное преимущество даже при недостаточном ответе на таблетированную форму МТ. Так, в когорте пациентов с ранним РА с длительностью заболевания до 1 года было показано преимущество подкожной формы МТ по сравнению с таблетированной в отношении как продолжительности, так и эффективности лечения, которую оценивали по DAS28 [13]. Применение МТ в подкожной форме по сравнению с пероральным приемом ассоциируется с лучшим профилем безопасности и с более низкой частотой желудочно-кишечных осложнений.

Оптимальными для проведения подкожных инъекций являются предварительно заполненные шприцы Метотрексат-Эбеве (ЗАО «Сандоз») с автоматической системой защиты иглы. Техника сборки шприца и проведения инъекции крайне проста, что обеспечивает приверженность пациентов лечению и его непрерывность. Система Люер Лок препятствует вытеканию препарата при открывании, а хорошо градуированная шкала позволяет пациенту регулировать количество введенного препарата, что важно при необходимости изменения дозы.

В исследовании РЕМАРКА, целью которого было изучение эффективности стратегии Т2Т при раннем периферическом ПсА, участвовали 44 пациента с длительностью болезни > 2 лет [4]. Исходно всем больным назначали терапию МТ в подкожной форме 10 мг/нед с повышением дозы на 5 мг каждые 2 нед до 20–25 мг/нед. В течение 3 мес 55% пациентов достигли МАБ или ремиссии по DAPSA, которая сохранялась в течение 12 мес наблюдения при приеме поддерживающей дозы МТ 15 мг/нед. Очевидно, что достижение эффекта на фоне лечения МТ более чем в половине случаев связано с применением препарата при раннем ПсА в подкожной форме и в дозе 20–25 мг/нед в течение не менее 12 нед.

В работе P. J. Mease и соавт. [14] было проведено сравнение эффективности монотерапии МТ с монотерапией этанерцептом (ЭТЦ) и комбинированного лечения МТ с ЭТЦ у больных ПсА. К 24-й неделе ACR20 и МАБ достигли значимо больше больных, получавших монотерапию ЭТЦ и комбинированную терапию, по сравнению с монотерапией МТ. В этом двойном слепом РКИ подтверждена эффективность монотерапии МТ 20 мг/нед в пероральной форме у больных ПсА: ACR20 достигли 50,7%, МАБ — 22,9%.

Заключение. Назначение сБПВП при раннем ПсА длительностью ≤ 2 года позволяет достигать рекомендованной цели терапии — МАБ — значимо чаще и быстрее, чем на более поздних стадиях заболевания. В реальной клинической практике среди сБПВП большинству пациентов с ПсА назначают МТ, при этом 16,5% из них достигают МАБ. Применение подкожной формы МТ значимо повышает эффективность лечения и приводит к достижению МАБ почти у трети (31%) больных, что делает ее использование более целесообразным при ПсА.

Таким образом, раннее назначение сБПВП, в частности МТ в парентеральной форме, позволит оптимизировать терапию больных ПсА в реальной клинической практике.

1. Насонов ЕЛ, редактор. Ревматология. Российские клинические рекомендации. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2017. 456 с. [Nasonov EL, editor. *Revmatologiya. Rossiiskie klinicheskie rekomendatsii* [Rheumatology. Russian clinical guidelines]. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. 456 p.].
2. Gladman DD, Thavaneswaran A, Chandran V, et al. Do patients with psoriatic arthritis who present early fare better than those presenting later in the disease? *Ann Rheum Dis*. 2011 Dec;70(12):2152-4. doi: 10.1136/ard.2011.150938. Epub 2011 Sep 12.
3. Theander E, Husmark T, Alenius GM, et al. Early psoriatic arthritis: short symptom duration, male gender and preserved physical functioning at presentation predict favorable outcome at 5-year follow-up. Results from the Swedish Early Psoriatic Arthritis Register (SwePsA). *Ann Rheum Dis*. 2014;73(2):407-13. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-201972.
4. Коротаева ТВ, Логинова ЕЮ, Гетия ТС, Насонов ЕЛ. Результаты применения стратегии «Лечение до достижения цели» у больных ранним псориатическим артритом через 1 год после начала терапии: данные исследования РЕМАРКА. Терапевтический архив. 2018;90(5):22-9. [Korotaeva TV, Loginova EYu, Getiya TS, Nasonov EL. Results of the use of the strategy «Treatment to achieve the goal» in patients with early psoriatic arthritis 1 year after the start of therapy: data from the REMARQUE study. *Terapevticheskii arkhiv*. 2018;90(5):22-9. (In Russ.)].
5. 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.
6. Huynh DH, Boyd TA, Etzel CJ, et al. Persistence of low disease activity after tumour necrosis factor inhibitor (TNFi) discontinuation in patients with psoriatic arthritis. *RMD Open*. 2017 Jan 16;3(1):e000395. doi: 10.1136/rmdopen-2016-000395. eCollection 2017.
7. Логинова ЕЮ, Коротаева ТВ, Губарь ЕЕ и др. Влияние длительности псориатического артрита на достижение ремиссии и минимальной активности болезни на фоне терапии генно-инженерными биологическими препаратами. Данные Общероссийского регистра пациентов с псориатическим артритом. Научно-практическая ревматология. 2020;58(6):695-700. [Loginova EYu, Korotaeva TV, Gubar' EE, et al. The effect of the duration of psoriatic arthritis on the achievement of remission and minimal activity of the disease against the background of therapy with genetically engineered biological drugs. Data of the All-Russian Register of patients with psoriatic arthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2020;58(6):695-700. (In Russ.)].
8. Логинова ЕЮ, Коротаева ТВ, Корсакова ЮЛ и др. Клинический статус и трудоспособность пациентов, включенных в Общероссийский регистр пациентов с псориатическим артритом. Современная ревматология. 2020;14(3):19-26. [Loginova EYu, Korotaeva TV, Korsakova YuL, et al. The clinical status and working capacity in patients included in the All-Russian Psoriatic Arthritis Registry. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2020;14(3):19-26. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2020-3-19-26.
9. Sheane BJ, Thavaneswaran A, Gladman DD, Chandran V. Attainment of Minimal Disease Activity Using Methotrexate in Psoriatic Arthritis. *J Rheumatol*. 2016 Sep;43(9):1718-23. doi: 10.3899/jrheum.160111. Epub 2016 Jul 15.
10. Coates LC, Helliwell PS. Methotrexate efficacy in the Tight Control in Psoriatic Arthritis study. *J Rheumatol*. 2016 Feb;43(2):356-61. doi: 10.3899/jrheum.150614. Epub 2015 Dec 15.
11. Vena GA, Cassano N, Iannone F. Update on subcutaneous methotrexate for inflammatory arthritis and psoriasis. *Ther Clin Risk Manag*. 2018 Jan 9;14:105-16. doi: 10.2147/TCRM.S154745. eCollection 2018.
12. Bianchi G, Caporali R, Mattana P. Methotrexate and rheumatoid arthritis: current evidence regarding subcutaneous versus oral routes of administration. *Adv Ther*. 2016 Mar;33(3):369-78. doi: 10.1007/s12325-016-0295-8. Epub 2016 Feb 4.
13. Hazlewood GS, Thorne JC, Pope JE, et al. The comparative effectiveness of oral versus subcutaneous methotrexate for the treatment of early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2016 Jun;75(6):1003-8. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206504. Epub 2015 May 15.
14. Mease PJ, Gladman DD, Collier DH, et al. Etanercept and methotrexate as monotherapy or in combination for psoriatic arthritis: primary results from a randomized, controlled phase III trial. *Arthritis Rheumatol*. 2019 Jul;71(7):1112-24. doi: 10.1002/art.40851. Epub 2019 May .

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

7.12.2020/15.01.2021/19.01.2021

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Исследование выполнено в рамках научной темы «Патогенетические особенности и персонализированная терапия анкилозирующего спондилита и псориатического артрита» (AAAA-A19-119021190147-6, 0514-2019-0009), утвержденной ученым советом ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой».

Статья спонсируется компанией «Сандоз». 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 investigation has been conducted within the scientific topic «The pathogenetic features and personalized therapy of ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis» (AAAA-A19-119021190147-6, 0514-2019-0009) approved by the Academic Board, V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology.

This article has been supported by Sandoz. 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.

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

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

Губарь Е.Е. <https://orcid.org/0000-0001-5015-7143>

Корсакова Ю.Л. <https://orcid.org/0000-0001-5968-2403>

Седунова М.В. <https://orcid.org/0000-0002-3355-2093>

Приставский И.Н. <https://orcid.org/0000-0002-2189-3085>

Кушнир И.Н. <https://orcid.org/0000-0003-2405-2342>

Умнова И.Ф. <https://orcid.org/0000-0002-2168-8954>

Кудишина С.С. <https://orcid.org/0000-0002-1443-9079>

Риск переломов и потребность в антиостеопоротическом лечении у больных системной склеродермией

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

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

Цель исследования — определить частоту высокой и очень высокой 10-летней вероятности переломов по алгоритму FRAX® у больных с системной склеродермией (ССД) для оценки потребности в антиостеопоротическом лечении.

Пациенты и методы. В исследование включено 136 больных ССД (110 женщин и 26 мужчин, средний возраст 59,3±7,5 года). Проведены анкетирование пациентов с подсчетом риска основных переломов по алгоритму FRAX® и двухэнергетическая рентгеновская денситометрия поясничного отдела позвоночника и проксимального отдела бедра.

Результаты и обсуждение. Очень высокий риск переломов имелся у 41,2% обследованных, высокий риск — у 10,3%, а низкий — у 48,5%. Остеопороз (ОП) хотя бы в одной области выявлен у 41,2% больных. Среди лиц с низким риском переломов ОП диагностирован у 18,2%, а переломы в анамнезе — у 10,6%. Всего в назначении антиостеопоротического лечения нуждались 65,4% больных ССД.

Заключение. По данным комплексной оценки, лечение ОП и профилактика переломов были показаны 65,4% больных ССД. Алгоритм FRAX® менее информативен у мужчин, нуждающихся в терапии, чем у женщин.

Ключевые слова: системная склеродермия; остеопороз; FRAX®; остеопоротический перелом; риск перелома.

Контакты: Арина Олеговна Ефремова; ari1903@mail.ru

Для ссылки: Ефремова АО, Торопцова НВ, Добровольская ОВ и др. Риск переломов и потребность в антиостеопоротическом лечении у больных системной склеродермией. Современная ревматология. 2021;15(1):32–37. DOI: 10.14412/1996-7012-2021-1-32-37

The risk of fractures and the need for anti-osteoporotic treatment in patients with systemic sclerosis

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

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

Objective: to estimate the high and very high Frax® 10-year probabilities of fractures in patients with systemic sclerosis (SSc) to assess the need for anti-osteoporotic treatment.

Patients and methods. The investigation enrolled 136 SSc patients (110 women and 26 men; mean age, 59.3±7.5 years). The patients underwent a questionnaire survey, by calculating the risk of major fractures with the FRAX® algorithm and dual-energy X-ray densitometry (DXA) of the lumbar spine and proximal femur.

Results and discussion. There was a very high risk of fractures in 41.2% of the examinees, a high risk in 10.3%, and a low risk in 48.5%. Osteoporosis (OP) in at least one area was detected in 41.2% of the patients. Among the persons with a low risk of fractures, OP was diagnosed in 18.2%, whereas 10.6% had a history of fractures. A total of 65.4% of SSc patients needed anti-osteoporotic treatment.

Conclusion. According to the comprehensive assessment, OP treatment and fracture prevention were indicated for 65.4% of SSc patients. The FRAX® algorithm is less informative in males who need therapy than in females.

Keywords: systemic sclerosis; osteoporosis; FRAX®; osteoporotic fracture; risk for fracture.

Contact: Arina Olegovna Efremova; ari1903@mail.ru

For reference: Efremova AO, Toroptsova NV, Dobrovolskaya OV, et al. The risk of fractures and the need for anti-osteoporotic treatment in patients with systemic sclerosis. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2021;15(1):32–37. DOI: 10.14412/1996-7012-2021-1-32-37

Системная склеродермия (ССД) — аутоиммунное заболевание соединительной ткани, которое характеризуется генерализованным фиброзом кожи и внутренних органов, нарушением микроциркуляции, хроническим воспалением, поражением опорно-двигательного аппарата. По данным метаанализа, проведенного L. Zhong и соавт. [1], распространенность ССД в мире составляет 23 на 100 тыс. населения (95% доверительный интервал 16–29). В России ежегодная заболеваемость и распространенность ССД в зависимости от региона достигают соответственно 3–20 и 30–300 случаев на 1 млн населения. Среди больных ССД

в 5–7 раз больше женщин, чем мужчин. Заболевание чаще всего начинается в возрасте 30–60 лет [2].

Остеопороз (ОП) и низкоэнергетические переломы являются осложнениями многих ревматических заболеваний (РЗ). Это связано с особенностями патогенеза, клиническими проявлениями РЗ и с приемом лекарственных препаратов, в частности глюкокортикоидов (ГК) [3–6]. Длительный прием ГК даже в низких дозах приводит к повышенному риску остеопоротических переломов как в старших возрастных группах, так и у лиц моложе 50 лет [7]. Кроме того, у пациентов с РЗ пожилого возраста

возможно развитие постменопаузального или сенильно-го ОП.

Связь ССД и костного метаболизма, как и специфические факторы риска развития ОП при этой нозологии, изучена недостаточно. По данным литературы, частота ОП и остеопении у пациентов с ССД варьируется от 3 до 51,6% и от 27 до 53,3% соответственно, а частота остеопоротических переломов — от 0 до 38% [8]. В нашем ранее опубликованном исследовании, включавшем больных ССД, частота низкоэнергетических переломов у женщин в постменопаузе составила 36% [9].

В настоящее время известно, что определение только минеральной плотности кости (МПК) не является универсальным методом выявления лиц с высоким риском низкоэнергетических переломов, так как часто остеопоротические переломы наблюдаются при показателях МПК $>-2,5$ стандартного отклонения (СО) по Т-критерию, что является пороговым значением для диагностики ОП [10].

Доказано, что, помимо МПК, существуют различные клинические факторы риска, способствующие возникновению низкоэнергетических переломов. Сегодня в мире используется несколько инструментов для оценки их риска — это калькуляторы Garvan [11], QFracture® [12] и FRAX® [13, 14]. Алгоритм оценки 10-летней вероятности остеопоротических переломов FRAX® был разработан в 2008 г. его версии, основанные на эпидемиологических данных о частоте низкоэнергетических переломов, доступны для расчета в 64 странах мира на 34 языках и охватывают 80% населения земного шара [15]. В 2012 г. была создана модель FRAX® для России, базирующаяся на национальных эпидемиологических данных о переломах при низком уровне травмы. Проведенное в последующем исследование показало, что российская версия FRAX® обладает умеренной прогностической способностью [16].

Инструмент FRAX® для оценки вероятности переломов содержит комбинацию клинических факторов риска как без

учета, так и с учетом абсолютной величины МПК шейки бедра (ШБ). FRAX® применяется только у женщин старше 40 лет в постменопаузе и у мужчин старше 50 лет.

В алгоритм FRAX® в качестве независимых факторов риска остеопоротических переломов включены только одно РЗ — ревматоидный артрит (РА) — и прием ГК ≥ 3 мес. FRAX® позволяет выявить лиц с низким, умеренным и высоким риском переломов. Всем пациентам, попавшим в зону высокого риска, рекомендуется назначать антиостеопоротическую терапию без проведения денситометрического обследования, в то время как лицам с умеренным риском переломов необходимо выполнить денситометрию проксимального отдела бедра (ПОБ) и пересчитать значение FRAX® с учетом показателя МПК в ШБ. Пациенты, находящиеся в зоне низкого риска, нуждаются лишь в профилактических мероприятиях [17]. В 2020 г. J.A. Kanis и соавт. [18] для дифференцированного подхода к назначению лечения больным ОП предложили разделить высокий риск на две категории — высокий и очень высокий. Так, больным из группы очень высокого риска рекомендовано начинать терапию с анаболических препаратов с последующим переходом на антирезорбтивное лечение, а лицам с высоким риском — с бисфосфонатов или деносумаба.

В настоящее время основанием для назначения антиостеопоротического лечения являются высокий и очень высокий риск переломов, оцененный по FRAX®, а также наличие в анамнезе низкоэнергетических переломов. Кроме того, терапию следует проводить при подтвержденном данными денситометрического обследования диагнозе ОП. Все ранее проведенные в мире работы касались в основном лишь частоты ОП и переломов у больных ССД, в то время как сегодня для решения вопроса о необходимости лечения рекомендуется в первую очередь оценивать риск переломов, что и послужило основанием для нашего исследования.

Цель исследования — определение частоты высокой и очень высокой 10-летней вероятности переломов по алго-

Таблица 1. Общая характеристика пациентов с ССД (n=136)
Table 1. General characteristics of SSc patients (n=136)

Показатель	Женщины (n=110)	Мужчины (n=26)	p
Возраст, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	60,0 [55,0; 63,0]	58,5 [55,0; 63,0]	0,750
ИМТ, кг/м ² , Ме [25-й; 75-й перцентили]	24,5 [22,2; 28,0]	24,7 [24,1; 27,8]	0,452
Длительность постменопаузы, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	12,0 [6,0; 18,0]	—	—
Ранняя менопауза, n (%)	26 (23,6)	—	—
Предшествующий перелом, n (%)	30 (37,3)	9 (34,6)	0,801
Перелом бедра у родителей, n (%)	11 (10,0)	1 (3,8)	0,319
Курение в настоящее время, n (%)	5 (4,5)	4 (15,4)	0,062
Длительность ССД, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	10,0 [6,0; 15,0]	6,0 [3,5; 9,0]	0,006
Прием ГК ≥ 3 мес, n (%)	92 (83,6)	23 (88,5)	0,705
Доза ГК, мг/сут, Ме [25-й; 75-й перцентили]	6,8 [5,0; 10,0]	10,0 [7,5; 10,0]	0,012
Кумулятивная доза ГК, мг, Ме [25-й; 75-й перцентили]	14705,0 [5175,0; 27831,3]	9125,0 [6387,5; 16412,0]	0,301

Примечание. ИМТ — индекс массы тела.

Note. BMI — body mass index.

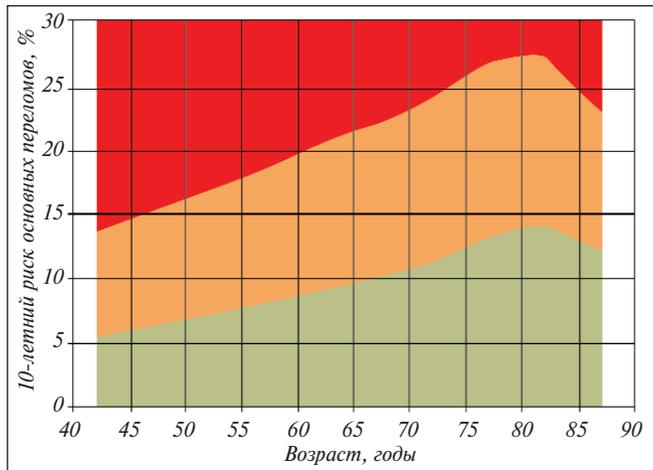


Рис. 1. Риск основных остеопоротических переломов по FRAX®
Fig. 1. Risk of major osteoporotic fractures by FRAX®

ритму FRAX® у больных ССД для оценки потребности в антиостеопоротическом лечении.

Пациенты и методы. В исследование было включено 136 пациентов с достоверным диагнозом ССД, соответствующим критериям ACR/EULAR (American College of Rheumatology / European League Against Rheumatism) 2013 г., среди которых было 110 (80,9%) женщин в постменопаузе и 26 (19,1%) мужчин 50 лет и старше, средний возраст составил $59,3 \pm 7,5$ года. Общая характеристика больных представлена в табл. 1.

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

Опрос больных проводили с использованием унифицированной анкеты, которая содержала вопросы, касающиеся возможных факторов риска и причин вторичного ОП. На основании полученных данных рассчитывали 10-летнюю вероятность основных остеопоротических переломов с помощью алгоритма FRAX®. Затем пациенты в зависимости от показателя FRAX® были разделены на лиц, имеющих низкий (зеленая зона), умеренный (оранжевая зона) и высокий (красная зона) риск остеопоротических переломов (рис. 1)¹ [17].

Всем пациентам проведена двухэнергетическая рентгеновская денситометрия (dual X-ray absorptiometry, DXA) для определения МПК поясничного отдела позвоночника – ПОП (L₁₋₄), – ШБ и ПОБ в целом. МПК оценивали по T-критерию (количество стандартных отклонений по сравнению с пиком костной массы молодых людей). После внесения в алгоритм FRAX® данных о МПК ШБ у лиц с умеренным риском (оранжевая зона), были получены новые значения 10-летней вероятности основных остеопоротических переломов, что позволило перераспределить их по зонам риска, представленным на рис. 2. Низкий риск определялся как зона ниже порога терапевтического вмешательства (зеленая и оранжевая зоны ниже порога терапевтического вмешательства), высокий риск – как зона от порога терапевтического вмешательства до верхней границы умеренного риска (оранжевой зоны), а очень высокий риск – как зона выше границы умеренного риска (красная зона). В пос-

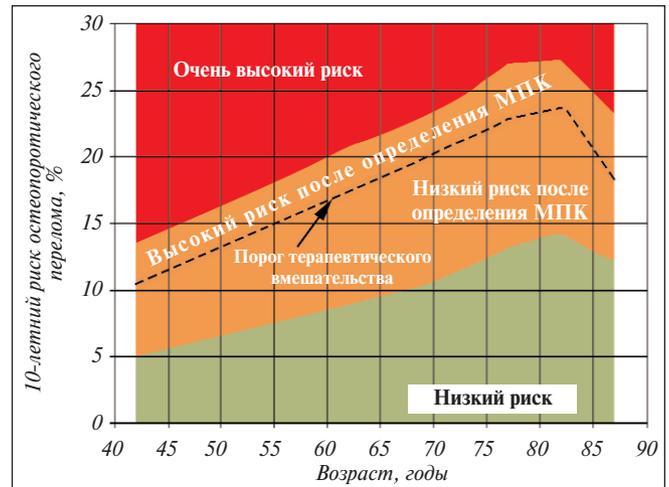


Рис. 2. Риск основных остеопоротических переломов по FRAX® с включением показателя T-критерия ШБ
Fig. 2. The risk of major osteoporotic fractures by FRAX® with inclusion of femoral neck T-scores

ледующем все больные были разделены на группы очень высокого, высокого или низкого риска (см. рис. 2).

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием пакета программ для статистического анализа Statistika for Windows версия 10.0 (StatSoft Inc., USA). Все количественные данные были проанализированы на соответствие распределения значений изучаемого признака закону нормального распределения с использованием критерия Шапиро–Уилка. В зависимости от полученного результата данные представлены как среднее значение (M) ± стандартное отклонение (CO) или медиана (Me) [25-й; 75-й перцентили]. Для сравнения между группами количественных показателей применяли тест Манна–Уитни. Оценку различий качественных признаков проводили с использованием метода χ^2 или Фишера.

Результаты. Оценка 10-летнего риска основных остеопоротических переломов по FRAX® с использованием графика, представленного на рис. 1, показала, что низкий риск переломов имели 9 (8,2%) женщин и 16 (61,5%) мужчин, умеренный риск – 60 (54,5%) женщин и 10 (38,5%) мужчин, а высокий риск – только 41 (37,3%) женщина (табл. 2).

Всем пациентам из группы умеренного риска был проведен перерасчет риска переломов с учетом МПК ШБ. В результате 14 (23,3%) женщин и 1 (10,0%) мужчина из группы

Таблица 2. Частота высокого, умеренного или низкого 10-летнего риска основных остеопоротических переломов по FRAX® у больных ССД, n (%)

Table 2. High, moderate, or low Frax® 10-year probabilities of major osteoporotic fractures in SSc patients, n (%)

Риск	Женщины	Мужчины
Высокий	41 (37,3)	0
Умеренный	60 (54,5)	10 (38,5)
Низкий	9 (8,2)	16 (61,5)

¹Цветные рисунки к этой статье представлены на сайте журнала: mj.ima-press.net

Таблица 3. Частота низкого, высокого и очень высокого 10-летнего риска основных остеопоротических переломов по FRAX® у больных ССД с учетом показателя Т-критерия ШБ, n (%)

Table 3. Low, high, and very high Frax® 10-year probabilities of major osteoporotic fractures in SSc patients in terms of femoral neck T-scores, n (%)

Риск	Женщины	Мужчины	Всего
Очень высокий	55 (50,0)	1 (3,8)	56 (41,2)
Высокий	12 (10,9)	2 (7,7)	14 (10,3)
Низкий	43 (39,1)	23 (88,5)	66 (48,5)

умеренного риска были переведены в группу очень высокого риска, еще 12 (20,0%) женщин и 2 (22,0%) мужчины – в группу высокого риска (см. рис. 2). Таким образом, после денситометрического обследования в группе очень высокого риска переломов оказались 55 (50,0%) женщин и 1 (3,8%) мужчина, а в группе высокого риска – 12 (10,9%) женщин и 2 (7,7%) мужчины. Исходя из полученных данных, 70 (51,5%) пациентов: 67 (60,9%) женщин и 3 (11,5%) мужчины ($p < 0,001$) нуждались в назначении антиостеопоротического лечения при оценке по алгоритму FRAX®. У 43 (39,1%) женщин и 23 (88,5%) мужчин установлен низкий риск основных остеопоротических переломов (табл. 3).

Таблица 4. Частота ОП у больных ССД по данным DXA, n (%)

Table 4. Frequency of OP in SSc patients according to DXA, n (%)

Пол	ОП в L ₁₋₄	ОП в ШБ	ОП в ПОБ	Всего пациентов с ОП
Женщины	35 (31,8)	27 (24,5)	19 (17,3)	50 (45,5)
Мужчины	3 (11,5)	4 (15,4)	0	6 (23)
Итого	38 (27,9)	31 (22,8)	19 (17,3)	56 (41,2)

Частота ОП у больных ССД по данным денситометрического обследования представлена в табл. 4. ОП в одной области измерения диагностирован у 27 (24,5%) женщин и 5 (19,2%) мужчин, в двух областях – соответственно у 15 (13,6%) и 1 (3,8%), а во всех трех областях – только у 8 (7,3%) женщин. Таким образом, по результатам денситометрического обследования ПОП и ПОБ в лечении ОП нуждались 56 (41,2%) пациентов: 50 (45,5%) женщин и 6 (23%) мужчин ($p = 0,046$), при этом у большинства больных ОП встречался в ПОП (27,9%), МПК в котором не учитывается при подсчете риска переломов в алгоритме FRAX®.

Остеопоротические переломы различной локализации встречались у 50 (36,7%) больных: у 41 (37,3%) женщины и 9 (34,6%) мужчин (табл. 5). Переломы позвонков и перифе-

рических костей выявлялись с одинаковой частотой (19,8%), без значимых различий в зависимости от пола. Перелом ПОБ произошел только у 1 (3,8%) мужчины, еще у 4 (2,9%) больных наблюдался как вертебральный, так и периферический перелом.

В результате анализа наличия переломов в анамнезе или ОП хотя бы в одной области измерения по данным DXA к группе низкого риска после пересчета FRAX® отнесены 19 пациентов, из них 7 (1 женщина и 6 мужчин) с переломами в анамнезе и 12 (8 женщин и 4 мужчины) с ОП позвоночника. Следовательно, еще 19 (13,9%) больным ССД требовалось лечение ОП.

Таким образом, среди пациентов с ССД 89 (65,4%) нуждались в назначении антиостеопоротической терапии, при этом не выявлено значимой разницы между мужчинами и женщинами. В то же время лечение ОП получали лишь 22 (16,2%) больных: алендронат – 5 (22,7%), ибандронат – 2 (9,1%), деносуаб – 3 (13,6%), золедроновую кислоту – 12 (54,5%). Еще 25 (18,4%) пациентов с ССД принимали только препараты кальция и витамина D.

Обсуждение. Из 136 пациентов с достоверным диагнозом ССД 115 (84,6%) длительно получали пероральные ГК. Оценка 10-летнего абсолютного риска остеопоротических

переломов по FRAX® с использованием современной классификации J.A. Kanis и соавт. [18] показала, что 50,0% женщин и 3,8% мужчин имели очень высокий риск, а еще 10,9% женщин и 7,7% мужчин – высокий риск, что является показанием для назначения антирезорбтивной терапии. В то же время согласно FRAX® в группу низкого риска были отнесены 7 пациентов с ССД, получавших ГК и уже

имевших низкоэнергетические переломы в анамнезе, которые также нуждались в терапии ОП [19].

ОП хотя бы в одной области выявлен у 41,2% обследованных, при этом он значимо чаще отмечался у женщин. У 38 (27,9%) пациентов ОП обнаружен в ПОП, из них только у 14 (10,3%) он также выявлялся в ШБ, МПК в которой учитывается в алгоритме FRAX®. Среди пациентов с ОП в позвоночнике 12 (8,8%) нуждались в терапии антирезорбтивными препаратами, но по результатам подсчета 10-летней вероятности остеопоротических переломов они оказались среди лиц с низким риском переломов по FRAX®.

В исследовании E.L. Lai и соавт. [20] оценивался риск переломов у больных РА, системной красной волчанкой (СКВ) и болезнью Шёгрена (БШ). Авторы показали, что

Таблица 5. Частота основных остеопоротических переломов в разных группах риска при подсчете FRAX® без учета Т-критерия ШБ по данным DXA

Перелом	Женщины			Мужчины		
	высокий	умеренный	низкий	высокий	умеренный	низкий
ПОБ	–	–	–	–	–	–
Позвонков	15	2	–	–	6	–
Периферический	19	1	1	–	1	–
Периферический + позвонок	3	–	–	–	1	–

риск новых переломов у пациентов с СКВ и БШ оставался ниже порога терапевтического вмешательства, даже у лиц, имевших низкоэнергетический перелом в анамнезе и получивших ГК. Это свидетельствует о том, что применение алгоритма FRAX® с включением МПК бедра или без нее, не является высокоинформативным методом для решения вопроса о назначении терапии ОП у пациентов с аутоиммунными заболеваниями. Авторы переоценили риск переломов по FRAX® у пациентов с СКВ и БШ, отметив наличие у них «РА». В результате 10-летний риск основных остеопоротических переломов оказался у этих пациентов сопоставим с таковым у больных РА и был значительно выше по сравнению с первоначально рассчитанным риском. Авторы указывают на необходимость дальнейших исследований для определения вклада каждого аутоиммунного заболевания в риск переломов, так как современная модель FRAX® не позволяет точно предсказать их вероятность у пациентов с данными заболеваниями, что может приводить к недооценке риска переломов и несвоевременной профилактике ОП.

В нашей работе показано, что 89 пациентов нуждались в назначении антиостеопоротических препаратов, однако

лишь четверть из них получала патогенетическое лечение. В большинстве случаев это была золедроновая кислота, которая вводится внутривенно 1 раз в год. Парентеральный способ введения лекарственного средства у больных ССД имеет преимущество в связи с частым поражением верхних отделов желудочно-кишечного тракта (гипотонией пищевода). Еще 28% пациентов принимали только препараты кальция и витамина D, что недостаточно для лиц с высоким риском переломов. Ни один из больных с очень высоким риском переломов не получал лечение анаболическим препаратом.

Закключение. Таким образом, в результате комплексной оценки (определение риска переломов по алгоритму FRAX®, наличия низкоэнергетических переломов в анамнезе и данные денситометрического обследования) установлено, что лечение ОП и профилактика переломов были показаны 65,4% больных ССД. Применение алгоритма FRAX® позволило выявить в нашей выборке 11,5% мужчин и 60,9% женщин, нуждавшихся в антиостеопоротическом лечении, в действительности же оно требовалось 50 и 69,1% больных соответственно.

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

- Zhong L, Pope M, Shen Y, et al. Prevalence and incidence of systemic sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *Int J Rheum Dis*. 2019 Dec;22(12):2096-2107. doi: 10.1111/1756-185X.13716. Epub 2019 Oct 16.
- 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.].
- Van Staa TP, Leufkens HG, Abenham L, et al. Oral corticosteroids and fracture risk: relationship to daily and cumulative doses. *Rheumatology (Oxford)*. 2000 Dec;39(12):1383-9. doi: 10.1093/rheumatology/39.12.1383.
- Carli L, Tani C, Spera V, et al. Risk factors for osteoporosis and fragility fractures in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus Sci Med*. 2016 Jan 19;3(1):e000098. doi: 10.1136/lupus-2015-000098. eCollection 2016.
- Lee JH, Sung YK, Choi CB, et al. The frequency of and risk factors for osteoporosis in Korean patients with rheumatoid arthritis. *BMC Musculoskelet Disord*. 2016 Feb 24;17:98. doi: 10.1186/s12891-016-0952-8.
- Hauser B, Riches PL, Wilson JF, et al. Prevalence and clinical prediction of osteoporosis in a contemporary cohort of patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2014 Oct;53(10):1759-66. doi: 10.1093/rheumatology/keu162. Epub 2014 Apr 24.
- Balasubramanian A, Wade SW, Adler RA, et al. Glucocorticoid Exposure and Fracture Risk in a Cohort of US Patients with Selected Conditions. *J Bone Miner Res*. 2018 Oct; 33(10):1881-8. doi: 10.1002/jbmr.3523.
- Omair MA, Pagnoux C, McDonald-Blumer H, et al. Low bone density in systemic sclerosis. A systematic review. *J Rheumatol*. 2013 Nov;40(11):1881-90. doi: 10.3899/jrheum.130032. Epub 2013 Sep 15.
- Добровольская ОВ, Демин НВ, Смирнов АВ и др. Состояние минеральной плотности костной ткани и потребность в противоостеопоротической терапии у женщин в постменопаузе с системной склеродермией. *Медицинский совет*. 2019;(9):72-9. [Dobrovol'skaya OV, Demin NV, Smirnov AV, et al. The state of bone mineral density and the need for anti-osteoporotic therapy in postmenopausal women with systemic scleroderma. *Meditsinskii sovet*. 2019;(9):72-9. (In Russ.)].
- World Health Organization. Assessment of osteoporosis at the primary health care level. Geneva: WHO; 2007. www.who.int/chp/topics/rheumatic/en/index.html
- Nguyen ND, Frost SA, Center JR, et al. Development of prognostic nomograms for individualizing 5-year and 10-year fracture risks. *Osteoporos Int*. 2008 Oct;19(10):1431-44. doi: 10.1007/s00198-008-0588-0. Epub 2008 Mar 7.
- Hippisley-Cox J, Coupland C. Predicting risk of osteoporotic fracture in men and women in England and Wales: prospective derivation and validation of QFractureScores. *BMJ*. 2009 Nov 19;339:b4229. doi: 10.1136/bmj.b4229.
- Kanis JA; WHO Scientific Group. Assessment of osteoporosis at the primary health-care level. *Technical Report*. WHO Collaborating Centre, University of Sheffield, UK; 2008.
- Kanis JA, Johnell O, Oden A, et al. FRAX and the assessment of fracture probability in men and women from the UK. *Osteoporos Int*. 2008 Apr;19(4):385-97. doi: 10.1007/s00198-007-0543-5. Epub 2008 Feb 22.
- Kanis JA, Cooper C, Rizzoli R, et al; Scientific Advisory Board of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis (ESCEO) and the Committees of Scientific Advisors and National Societies of the International Osteoporosis Foundation (IOF). European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int*. 2019 Jan; 30(1):3-44. doi: 10.1007/s00198-018-4704-5. Epub 2018 Oct 15.
- Никитинская ОА, Торопцова НВ, Демин НВ. Факторы риска и минеральная плотность кости в прогнозировании риска перелома у женщин в постменопаузе. *Современная ревматология*. 2016;10(3):23-8. [Nikitinskaya OA, Toroptsova NV, Demin NV. Risk factors and bone mineral density in predicting the risk of fracture in postmenopausal women. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2016;10(3):23-8. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2016-3-23-28
- Баранова ИА, Белая ЖЕ, Гассер РВ и др. Остеопороз. Руководство для врачей. Москва; 2016. [Baranova IA, Belaya ZhE, Gasser RV, et al. *Osteoporoz. Rukovodstvo dlya vrachei* [Osteoporosis. Guide for doctors]. Moscow; 2016].

18. Kanis JA, Harvey NC, McCloskey E, et al. Algorithm for the management of patients at low, high and very high risk of osteoporotic fractures. *Osteoporos Int*. 2020 Jan;31(1):1-12. doi: 10.1007/s00198-019-05176-3. Epub 2019 Nov 13.

19. Buckley L, Guyatt G, Fink HA, et al. 2017 American College of Rheumatology Guideline for the Prevention and Treatment of Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. *Arthritis Rheumatol*. 2017 Aug;69(8):1521-37. doi: 10.1002/art.40137. Epub 2017 Jun 6.

20. Lai EL, Huang WN, Chen HH, et al. Ten-year fracture risk by FRAX and osteoporotic fractures in patients with systemic autoimmune diseases. *Lupus*. 2019 Jul; 28(8):945-53. doi:10.1177/0961203319855122. Epub 2019 Jun 9.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

8.12.2020/21.01.2021/25.01.2021

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Исследование выполнено в рамках научной темы № НИОКТР АААА-А19-119021190150-6 «Разработка методов комплексной терапии заболеваний костно-мышечной системы».

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

The investigation has been conducted within scientific topic №. R&D АААА-А19-119021190150-6 «Development of combination treatment options for musculoskeletal system diseases».

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.

Ефремова А.О. <https://orcid.org/0000-0002-8155-6101>

Торопцова Н.В. <https://orcid.org/0000-0003-4739-4302>

Добровольская О.В. <https://orcid.org/0000-0002-2809-0197>

Демин Н.В. <https://orcid.org/0000-0003-0961-9785>

Никитинская О.А. <https://orcid.org/0000-0001-6759-8367>

Клинические проявления, варианты течения и осложнения артериита Такаясусу у кыргызских пациентов

Койлубаева Г.М.¹, Каримова Э.Р.¹, Соловьев С.К.², Асеева Е.А.³, Джузенова Ф.С.¹, Насонов Е.Л.^{3,4}, Джишамбаев Э.Ж.¹, Усупбаева Д.А.¹, Турусбекова А.К.¹

¹Национальный центр кардиологии и терапии им. академика Мирсаида Миррахимова при Министерстве здравоохранения Кыргызской республики, Бишкек; ²АО Группа компаний МЕДСИ, 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; ¹Кыргызская Республика, 720040, Бишкек, ул. Тоголока Молдо, 3; ²Россия, 123056, Москва, Грузинский переулок, 3А; ³Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; ⁴Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

Цель исследования — изучение клинической картины, вариантов течения и осложнений артериита Такаясусу (АТ) у кыргызских пациентов.

Пациенты и методы. В исследование включено 75 кыргызских пациентов с достоверным диагнозом АТ, большинство из которых были женщины (93,3%). Медиана возраста составляла 33 [23; 40] года, медиана длительности заболевания — 7 [3,0; 13,0] лет. Анатомический тип поражения сосудистого русла определяли с помощью ангиографической классификации R. Moriawaki и соавт., активность АТ — по индексу BVAS, клиническую стадию АТ — с помощью классификации R. Jefferson, тяжесть и прогноз заболевания — по классификации K. Ishikawa. Высокочувствительный СРБ (вчСРБ) оценивали у 44 (58,67%) больных, интерлейкин 6 (ИЛ6) — у 26 (34,7%). Инструментальные методы исследования включали дуплексное доплеровское ультразвуковое сканирование периферических артерий и компьютерную панаортографию с контрастированием.

Результаты и обсуждение. Средний возраст дебюта АТ составил 24,4±9,4 года. Преобладали пациенты с V анатомическим типом поражения сосудистого русла (61,3%), сосудистой стадией (89,3%), выраженным стенозом (54,7%), с преимущественным поражением брахиоцефального ствола (68%), общих сонных (53,7%) и почечных (52%) артерий.

Большинство пациентов (82,7%) на момент включения в исследование имели тяжелое обострение АТ по индексу BVAS. Повышение уровня вчСРБ определялось в 66% случаев, ИЛ6 — в 31%. В дебюте АТ у 20% больных наблюдались лихорадка, общая слабость, снижение массы тела, миалгии и/или артралгии. У 43% пациентов выявлено ≥2 осложнения. Клинические проявления АТ в основном характеризовались сердечно-сосудистой патологией (77,3%) с формированием относительной недостаточности аортального клапана — АК (93,1%) и поражением почек (57,3%) с развитием вазоренальной артериальной гипертензии (91%). При первом визите более трети пациентов (37,3%) имели необратимые повреждения, сопровождавшиеся у половины из них недостаточностью АК II и III степени.

Заключение. Среди кыргызских пациентов с АТ преобладали женщины молодого возраста. Большая часть больных имели V анатомический тип АТ (61,3%), сосудистую стадию (89,3%), выраженный стеноз (54,7%), поражение брахиоцефального ствола (68%), общих сонных (57,3%) и почечных (52%) артерий. У 82,7% больных наблюдалось тяжелое обострение заболевания. Наличие ≥2 осложнений ухудшало прогноз АТ. Клинические проявления АТ характеризовались в основном сердечно-сосудистой патологией (77,3%) и поражением почек (57,3%). Более чем у трети больных (37,3%) имела место поздняя диагностика АТ.

Ключевые слова: артериит Такаясусу; активность; стеноз; окклюзия; аневризма; осложнения; вазоренальная артериальная гипертензия.

Контакты: Койлубаева Гулазик Маликовна; makmal@rambler.ru

Для ссылки: Койлубаева ГМ, Каримова ЭР, Соловьев СК и др. Клинические проявления, варианты течения и осложнения артериита Такаясусу у кыргызских пациентов. Современная ревматология. 2021;15(1):38–45. DOI: 10.14412/1996-7012-2021-1-38-45

Clinical manifestations, course variants and complications of Takayasu arteritis in Kyrgyz patients

Koilubaeva G.M.¹, Karimova E.R.¹, Solovyev S.K.², Aseeva E.A.³, Dzhuzenova F.S.¹, Nasonov E.L.^{3,4}, Dzhishambaev E.Zh.¹, Usupbaeva D.A.¹, Turusbekova A.K.¹

¹Academician M. Mirrakhimov National Center for Cardiology and Therapy, Bishkek, Kyrgyz Republic; ²JSC Group of companies MEDSI, Moscow, Russia; ³V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow,

Russia; ⁴Department of Rheumatology, Institute of Professional Education, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia.

¹3, Togolok Moldo St., Bishkek 720040, Kyrgyzstan; ²3A, Gruzinskiy pereulok, Moscow 123056, Russia;

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

Objective: to study clinical presentation, course variants and complications of Takayasu arteritis (AT) in Kyrgyz patients.

Patients and methods. 75 Kyrgyz patients with a definite diagnosis of AT were included in the study, most of them were women (93.3%). The median age was 33 [23; 40] years, the median duration of the disease was 7 [3.0; 13.0] years. The anatomical type of vascular lesions was determined using the angiographic classification of R. Moriwaki et al., the AT activity – according to the BVAS index, the clinical stage of AT – using the R. Jefferson classification, the severity and prognosis of the disease – according to the K. Ishikawa classification. Highly sensitivity CRP (hsCRP) was assessed in 44 (58.67%) patients, interleukin 6 (IL6) – in 26 (34.7%). Instrumental procedures included duplex Doppler ultrasonography of peripheral arteries and contrast-enhanced computed pan aortography.

Results and discussion. The mean age of AT onset was 24.4±9.4 years. The majority of patients had V anatomical type of vascular lesions (61.3%), vascular stage (89.3%), severe stenosis (54.7%) with predominant affection of the brachiocephalic trunk (68%), common carotid arteries (53.7%) and renal (52%) arteries.

Most patients (82.7%) at the time of inclusion in the study had a severe exacerbation of AT according to the BVAS index. An increase in hsCRP level was seen in 66% of cases, IL6 – in 31%. At the onset of AT, 20% of patients had fever, general weakness, weight loss, myalgia and/or arthralgia. 43% of patients had ≥2 complications. The clinical manifestations of AT were mainly characterized by cardiovascular pathology (77.3%) with the formation of relative aortic valve insufficiency (AVI) (93.1%) and kidney damage (57.3%) with the development of renovascular arterial hypertension (91%). At the first visit, more than one third of patients (37.3%) had irreversible damage, accompanied in half of them by AVI degree II or III.

Conclusion. Young women predominated among Kyrgyz patients with AT. Most of the patients had anatomical type V AT (61.3%), vascular stage (89.3%), severe stenosis (54.7%), affection of the brachiocephalic trunk (68%), common carotid (57.3%) and renal (52%) arteries. Severe exacerbation of the disease was observed in 82.7% of patients. The presence of ≥2 complications worsened the prognosis of AT. The clinical manifestations of AT were characterized mainly by cardiovascular pathology (77.3%) and kidney damage (57.3%). In more than one third of patients (37.3%) AT was diagnosed late.

Keywords: Takayasu arteritis; severity; stenosis; occlusion; aneurism; complication; renovascular arterial hypertension

Contact: Gulazik Malikovna Koilubaeva; makmal@rambler.ru

For reference: Koilubaeva GM, Karimova ER, Solovyev SK, et al. Clinical manifestations, course variants and complications of Takayasu arteritis in Kyrgyz patients. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2021;15(1):38–45. DOI: 10.14412/1996-7012-2021-1-38-45

Артериит Такаюсу (АТ) относится к группе системных васкулитов и представляет собой хронический гранулематозный артериит с преимущественным поражением аорты и ее основных ветвей [1]. АТ наиболее распространена среди лиц азиатского происхождения, преимущественно жителей Японии, Юго-Восточной Азии и Южной Америки. Заболеваемость варьируется от 0,8 до 2,6 случаев на 1 млн взрослого населения в год и зависит от региона проживания и этнической принадлежности [2, 3]. АТ чаще всего начинается во втором-третьем десятилетии жизни, болеют преимущественно (80–90%) лица женского пола [1, 3].

Этиология и патогенез заболевания до конца не изучены. Предполагают, что ведущими причинами заболевания являются: генетическая предрасположенность, нарушения аутоиммунитета, вирусные инфекции и гиперэстрогемия [4–7], которые приводят к развитию иммунного воспаления в сосудах эластического типа [8].

При длительно текущем воспалительном процессе в 90% случаев развиваются стеноз и окклюзия. Постстенотическая дилатация и аневризмы образуются при деструкции медиального слоя артерий и встречаются в среднем у 25% больных [9].

Волнообразный характер течения и отсутствие яркой клинической картины поражения артериального русла в де-

бюте приводят к поздней диагностике заболевания, когда появляются выраженные ишемические изменения и осложнения с развитием полиорганной недостаточности, и, как следствие, к позднему началу лечения [10, 11].

Отсутствие единой клинической классификации и стандартизированных методов диагностики создают дополнительные трудности при верификации диагноза в реальной клинической практике. В отличие от других ревматических заболеваний, АТ не имеет специфических иммунологических маркеров. При рутинном лабораторном исследовании у пациентов с АТ чаще всего выявляется повышение уровня СРБ и СОЭ, что не всегда отражает истинную выраженность сосудистого воспаления [12]. По данным ряда исследований, у больных с высокой активностью АТ определяется увеличение уровня интерлейкина 6 (ИЛ6), лептина, пентраксина 3, ферритина, матриксной металлопротеиназы 9 и С4-протеина [13, 14]. Однако значение этих показателей для оценки степени активности АТ требует дальнейшего изучения [15].

Для диагностики и объективизации активности АТ используются различные методы визуализации, которые позволяют оценить структуру и толщину сосуда, его взаимоотношение с окружающими тканями, локализацию, степень и протяженность поражения, а также определить тактику те-

рапии. Следует отметить, что в ряде случаев надежность инструментальных методов в объективизации воспаления невысока, в частности, не у всех пациентов при обострении заболевания развиваются анатомические признаки сосудистого поражения [16].

По данным ранее проведенных работ, имеются некоторые различия в фенотипических проявлениях АТ у пациентов с разной этнической принадлежностью [3, 17–19], что определило цель данного исследования.

Цель исследования – изучение клинической картины, вариантов течения и осложнений АТ у кыргызских пациентов.

Пациенты и методы. В исследование включено 75 пациентов с достоверным диагнозом АТ, верифицированным согласно критериям ACR (American College of Rheumatology) 1990 г. [20] в модификации В.К. Sharma [21], находившихся на лечении в клинике Национального центра кардиологии и терапии им. академика Мирсаида Миррахимова с января 2014 г. по март 2020 г.

Для определения анатомического типа поражения сосудистого русла использовалась ангиографическая классификация R. Morigaki [22]. Вовлечение в патологический процесс коронарных и/или легочных артерий обозначалось как С (+) или Р (+).

Активность АТ оценивалась по индексу BVAS (Birmingham vasculitis activity score), разработанному R. Luqmani и соавт. [23] и включающему три раздела – клинические проявления, лабораторные и инструментальные параметры заболевания:

- *полная ремиссия* (0–1 балл) – отсутствие признаков клинической активности и необходимости в терапии при нормальном уровне СРБ;
- *частичная ремиссия* (50% исходного показателя) – уменьшение в результате лечения индекса клинической активности на 50% по сравнению с исходным;
- *легкое обострение* (<5 баллов) – появление клинических признаков заболевания с увеличением общей суммы баллов до 5;
- *тяжелое обострение* (>5 баллов) – вовлечение в воспалительный процесс жизненно важных органов или систем (легких, почек, центральной нервной системы – ЦНС, – сердечно-сосудистой системы – ССС), что требует проведения активного патогенетического лечения.

Для характеристики клинической стадии АТ использовалась классификация R. Jefferson [24], согласно которой выделяют три стадии:

I стадия (сохранного пульса, превакулит) – в клинической картине преобладают общевоспалительные симптомы (слабость, лихорадка, утомляемость, снижение массы тела);

II стадия (сосудистая) – формирование стенозов, окклюзий, аневризм и коарктаций, клинически проявляющееся симптомами сосудистой недостаточности (онемение верхних и нижних конечностей, перемежающаяся хромота, расплывчатое зрение, проходящая слепота, транзиторные ишемические атаки, гемиплегии, судороги и др.);

III стадия (поздняя) – развитие фиброза или аневризматических трансформаций артерий, что часто сочетается с ремиссией заболевания (в данную стадию не исключается рецидив АТ).

Для определения степени тяжести, осложнений и оценки прогноза заболевания применялась классификация

K. Ishikawa [25], которая характеризует четыре наиболее часто встречающихся осложнения: *ретинопатию, вторичную артериальную гипертензию, аортальную недостаточность и аневризму сосудов* по следующим градациям: I – неосложненное течение заболевания с поражением легочной артерии или без такового; IIА – I осложнение легкой/умеренной степени тяжести; IIВ – I осложнение тяжелой степени; III – ≥ 2 осложнения.

Необратимые органные повреждения оценивались по шкале индекса повреждения SDI-SLICC (Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index) [26]. Для оценки лабораторной активности АТ у 44 (58,7%) больных был определен уровень высокочувствительного СРБ (вчСРБ) с помощью иммунотурбидиметрического метода и хемилюминесцентного иммунологического анализа, а у 26 (34,7%) пациентов – уровень ИЛ6 методом твердофазного иммуноферментного анализа с применением моно- и поликлональных антител на анализаторах «Иммулайт 2000 XPi» (Siemens, США).

Всем пациентам проведено стандартное лабораторное исследование мочи и крови (клинический и биохимический анализы крови с определением уровня трансаминаз, сывороточного креатинина и липидного спектра). Обязательное инструментальное обследование включало: электрокардиографию (ЭКГ); эхокардиографию с визуализацией перикарда, клапанного аппарата сердца, измерением систолического артериального давления (АД) в легочной артерии. При АД в легочной артерии ≥ 50 мм. рт. ст. выполнялась рентгенография органов грудной клетки, по показаниям – компьютерная томография (КТ) легких высокого разрешения и суточное мониторирование ЭКГ. Дополнительные методы инструментальной диагностики включали: дуплексное доплеровское ультразвуковое сканирование артерий в режиме цветового доплеровского картирования брахиоцефального ствола, верхних и нижних конечностей, грудного и брюшного отделов аорты и ее ветвей, а также почечных артерий – у 54 (72%) больных; КТ-панаортографию с контрастированием – у 16 (21,3%); коронароангиографию – у 2 (2,7%); мультиспиральную КТ коронарных артерий – у 2 (2,7%); рентгеноконтрастную ангиографию – у 1 (1,3%).

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием программы SPSS Statistics 23 (IBM, США). Вид распределения количественных переменных анализировали с помощью критерия нормальности Лиллиефорса. Переменные с параметрическим распределением представлены в виде $M \pm SD$, переменные с непараметрическим распределением – в виде медианы с интерквартильным разбросом (Ме [25-й; 75-й перцентили]).

Результаты. Среди пациентов преобладали женщины кыргызской национальности (93,3%), молодого возраста (Ме 33 [23; 40] года), со средним и средним специальным образованием – 63 (84%), табл. 1. Время от начала АТ до установления правильного диагноза – от 6 мес до 10 лет (Ме 3 года [0,6; 10]), а продолжительность болезни на момент первого визита – от 3 до 13 лет (Ме 7 лет [3,0; 13,0]). Заболевание дебютировало в молодом возрасте (в среднем в 24,4 \pm 9,4 года). На момент установления диагноза 31 (41,3%) пациент имел стойкую утрату трудоспособности.

Большинство пациентов – 54 (72%) – проживали в Северном Кыргызстане, преимущественно в Бишкеке и Чуйской области – 31 (57,41%), остальные 23 (42,59%) – в дру-

Таблица 1. Общая демографическая характеристика пациентов с АТ (n=75)
Table 1. Demographic characteristics of patients with AT (n=75)

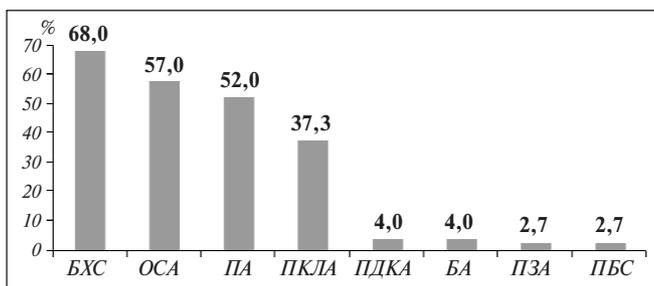
Показатель	Значение
Кыргызы/азиаты/европеоиды, n (%)	70 (93,3)/5 (6,7)/0 (0)
Женщины/мужчины, n (%)	70 (93,3)/5 (6,7)
Образование, n (%): высшее/среднее специальное/среднее	12 (16)/4 (5,3)/59 (78,7)
Инвалидность, n (%), в том числе: не работают/работают	31 (41,3) 29 (93,6)/2 (6,5)
Не имеют инвалидности, n (%), в том числе: не работают/работают	44 (58,7) 32 (72,7)/12 (27,3)
Наличие/отсутствие семьи/разведены/овдовели, n (%)	49 (65,3)/24 (32)/2 (2,7)/0 (0)
Возраст на момент первого визита, годы, M±δ	33,2±10,9
Возраст дебюта АТ, годы, M±δ	24,4±9,4
Длительность АТ, годы, Me [25-й; 75-й перцентили]: на момент установления диагноза, при первом визите	3,0 [0,6; 10] 7 [3,0; 13,0]

Более чем у половины пациентов (54,7%) характер поражения сосудов был представлен стенозом, более чем у трети (34,6%) – окклюзией, тогда как дилатация артерий или их аневризматическое расширение имелись всего у 10,7%.

Как показано на рисунке, наиболее часто выявлялось поражение брахиоцефального ствола – у 51 (68%) больного: в основном в виде утолщения комплекса интима-медиа – у 30 (59%), реже в виде стеноза – у 20 (39%) и лишь в 1 (2%) случае в виде окклюзии. Вторым по частоте было поражение общих сонных артерий, имевшееся у 43 (57%) больных, с преобладанием выраженного стеноза (у 93%) и в небольшом числе наблюдений – окклюзии (у 7%). Стенотические изменения почечных артерий определялись у 39 (52%) пациентов, чаще с двусторонним поражением – у 23 (59,0%).

гих областях северного региона республики (Таласской, Иссык-Кульской и Нарынской). Вдвое меньше больных – 21 (28%) – проживали в южном регионе (Ошской, Джалал-Абадской и Баткенской областях).

По анатомическому типу поражения сосудистого русла пациенты распределялись следующим образом: I тип выявлен у 4 (5,3%) больных, IIa тип – у 1 (1,3%), IIb тип – у 13 (17,3%), III тип – у 5 (6,7%), IV тип – у 6 (8%) и V тип – у 46 (61,4%), что свидетельствовало о преобладании генерализованного и диффузного поражения всех отделов аорты (дуги и ее ветвей, восходящего и нисходящего отделов). В соответствии с клинической классификацией большинство больных (67, или 89,3%) соответствовали сосудистой стадии, ни один пациент не отвечал критериям стадии сохранного пульса (превакулит), поздняя фиброзная стадия выявлена у 8 (10,7%).



Частота поражения периферического артериального русла. (n=75). БХС – брахиоцефальный ствол, ОСА – общие сонные, ПА – почечные, ПКЛА – подключичные, ПДКА – подкрыльцовые, БА – бедренные, ПЗА – позвоночные артерии, ПБС – подвздошно-бедренный сегмент

Peripheral arterial lesions frequency (n=75).

БХС – brachiocephalic trunk, ОСА – common carotid arteries, ПА – renal, ПКЛА – subclavian, ПДКА – axillary, БА – femoral, ПЗА – vertebral arteries, ПБС – ilio-femoral segment

Кроме того, отмечалось сочетанное поражение артериального русла, преимущественно в виде стенотических изменений почечных артерий и брахиоцефального ствола – у 23 (30,7%) больных.

Критериям полной ремиссии по индексу BVAS соответствовали всего 3 (4%) больных, ни в одном случае не выявлено частичной ремиссии. Большинство пациентов (82,7%) имели тяжелое обострение заболевания и только 10 (13,3%) – легкое. Оценка лабораторной активности АТ показала, что повышение СОЭ определялось более чем в половине случаев (57,3%), уровня вчСРБ – в 66% (29 из 44), а ИЛ6 – всего в 31% (8 из 26). Дебют заболевания характеризовался появлением общевоспалительных симптомов у 62,7% пациентов, наиболее частыми из которых были головная боль и общая слабость (у 45,1 и 11,3% соответственно).

На момент первичного осмотра у 3 (4%) больных выявлены артриты, у 2 (2,7%) – кожные проявления в виде узловой эритемы. Серозит имелся в 12% случаев, преимущественно в виде перикардита, чаще всего адгезивного (табл. 2).

Поражение ССС установлено у 58 (77,3%) больных, в подавляющем большинстве случаев оно было представлено воспалением восходящего отдела аорты с формированием относительной НАК у 54 (93,1%; см. табл. 2). Преобладали пациенты с НАК 1-й степени и минимальной регургитацией – 38,9 и 35,2% соответственно, реже с НАК 2-й степени – 24,1%, у 1 (1,8%) больного диагностирована НАК 3-й степени.

Поражение ЦНС выявлено в 96,4% наблюдений и характеризовалось развитием ДЭП у 70,4% больных, ишемического инсульта – у 14,8% (в одном случае развился инсульт передней мозговой артерии слева, во втором – средней мозговой артерии слева, в третьем – спонтанное кровоизлияние в область базальных ядер слева из артериовенозной мальформации височной доли с образованием внутримозговой гематомы, в четвертом – ишемический инсульт с геморрагическим пропитыванием базальных ядер слева с правосторонним гемипарезом и гемипарестезией).

Поражение почек наблюдалось у 43 (57,3%) пациентов у большинства (91%) из них в виде ВАГ, значительно реже выявлялся нефрит с умеренной протеинурией (до 1,0 г)

Первичная ЛАГ имела у 3 (4%) больных и была обусловлена поствоспалительными стенотическими изменениями ствола легочной артерии (см. табл. 2).

Анализ степени тяжести осложнений и оценки прогноза болезни по классификации К. Ishikawa показал, что ≥ 2 осложнения имели 32 (42,7%) пациента (что свидетельствовало о худшем прогнозе течения болезни), 1 осложнение легкой степени – 22,7%, 1 осложнение легкой и умеренной степени тяжести – 16% и неосложненное течение болезни – 18,7% (табл. 3).

Уже при первом визите у 28 (37,3%) пациентов отмечались необратимые повреждения, что, вероятно, было связано с большей длительностью заболевания (Me 7 [3,0; 13,0] лет), поздней диагностикой и отсутствием своевременной патогенетической терапии. У половины больных необратимые повреждения были представлены поражением аортального клапана (АК) с недостаточностью 2-й и 3-й степени, у остальных пациентов – вторичной стенокардией напряжения и ишемическим инсультом (по 14,3%). У большей части пациентов (62,7%) необратимые повреждения отсутствовали. Низкий индекс повреждения имели 19 (25,3%) больных, средний – 8 (10,7%) и высокий – 1 (1,3%).

Обсуждение. Относительная редкость АТ, многообразие клинических проявлений и наличие неспецифических симптомов на ранних стадиях (слабость, артралгии, миалгии, лихорадка) являются одними из причин его поздней диагностики. В реальной клинической практике АТ в основном диагностируется при наличии признаков генерализованного поражения со склеротическими и ишемическими изменениями сосудов шеи, верхних конечностей, коронарных и мозговых артерий, абдоминальной ишемии, преимущественно у лиц моложе 40–50 лет. Наиболее часто при АТ поражаются ветви дуги аорты и почечные артерии (у 70 и 40% больных соответственно). Намного реже (18%) вовлекается нисходящий отдел грудной аорты и ее бифуркация [27, 28]. Более чем у половины больных с АТ наблюдаются синдром злокачественной ВАГ, симптомы ишемии головного мозга и вторичной стенокардии, которые в большинстве случаев требуют как медикаментозной терапии, так и реконструктивных хирургических операций [27].

Таблица 2. Клинические проявления АТ (n=75), n (%)
Table 2. Clinical features of AT (n=75), n (%)

Клинические признаки АТ	Значение
Клиническая стадия:	
сохранного пульса	0 (0)
сосудистая	67 (89,3)
поздняя фиброзная	8 (10,7)
Симптомы дебюта заболевания:	
головная боль	32 (45,1)
общая слабость	8 (11,3)
снижение массы тела	3 (4)
лихорадка	1 (1,3)
миалгии/артралгии	3 (4)/12(16)
Симптомы при установлении диагноза:	
артриты	3 (4)
узловатая эритема	2 (2,7)
серозит,	9 (12)
<i>в том числе:</i>	
выпотной перикардит	2 (2,2)
адгезивный перикардит	5 (5,5)
адгезивный перикардит + двусторонний плеврит	2 (2,2)
Поражение органов дыхания:	
первичная ЛАГ	3 (4)
Поражение ССС,	
<i>в том числе:</i>	
НАК	54 (93,1)*
желудочковая экстрасистолия	2 (3,5)
гипертоническое сердце	1 (1,7)
вторичная стенокардия напряжения	1 (1,7)
Поражение почек,	
<i>в том числе:</i>	
ВАГ	39 (90,7)
ишемическая почка	1 (2,3)
вторично-сморщенная почка	1 (2,3)
нефрит	2 (4,7)
Поражение нервной системы,	
<i>в том числе поражение ЦНС:</i>	
ДЭП	19 (70,4)
ишемический инсульт	4 (14,8)
начальные проявления НМК	1 (3,7)
синдром подключичного обкрадывания	1 (3,7)
невропатия ЧМН – невралгия тройничного нерва	1 (3,7)
обсессивное расстройство	1 (3,7)
<i>поражение ПНС:</i>	
невропатия срединного нерва	1 (3,6)

Примечание. ЛАГ – легочная артериальная гипертензия; НАК – недостаточность аортального клапана; ВАГ – вазоренальная артериальная гипертензия; ДЭП – дисциркуляторная энцефалопатия; НМК – недостаточность мозгового кровообращения; ЧМН – черепно-мозговые нервы; ПНС – периферическая нервная система; * – поражение ССС выявлено у 58 из 75 пациентов, НАК – у 54 из 58.

Note. ЛАГ – pulmonary arterial hypertension; НАК – aortic valve insufficiency; ВАГ – renovascular arterial hypertension; ДЭП – discirculatory encephalopathy; НМК – cerebral circulation insufficiency; ЧМН – cranial nerves; ПНС – peripheral nervous system; * – cardiovascular lesions were detected in 58 out of 75 patients, НАК – in 54 out of 58.

Данные о заболеваемости АТ малочисленны, что, вероятно, связано с его редкостью, географическими и генетическими различиями между популяциями, рецидивирующим течением с периодами низкой активности у многих пациентов, отсутствием надежного и чувствительного «золотого стандарта» диагностики, а также неоднородностью используемых критериев. По данным ранее проведенных исследований, имеются различия в распространенности АТ в разных этнических группах. Так, в некоторых европейских странах ежегодная заболеваемость АТ составляет от 6 до 19 случаев на 1 млн населения [29–34], тогда как в Японии –

Таблица 3. Распределение больных по степени тяжести осложнений в соответствии с клинической классификацией АТ К. Ishikawa [25] (n=75)
Table 3. Distribution of patients by the severity of complications according with the clinical classification of AT, K. Ishikawa [25] (n=75)

Группа	Клиническая характеристика	Количество больных, n (%)
I	Неосложненное течение заболевания с поражением и/или без поражения легочной артерии	14 (18,7)
IIA	1 осложнение легкой/умеренной степени тяжести	12 (16)
IIB	1 осложнение тяжелой степени	17 (22,7)
III	≥2 осложнения	32 (42,7)

33–40 случаев [35, 36]. В ряде других ретроспективных исследований показано, что заболеваемость АТ в Европе колеблется от 0,4 до 1,3 случая в год, что в 2 раза и более ниже, чем в странах Ближнего Востока и США, где ежегодно регистрируется 2,2–2,6 случая болезни на 1 млн населения [37, 38]. Различия касаются и анатомического типа поражения сосудистого русла. Так, I анатомический тип с вовлечением ветвей дуги аорты чаще встречается в странах Северной Европы [29–32], в то время как IIb тип с воспалительными изменениями восходящего отдела, дуги и ветвей аорты – в Южной Европе [39–42]. В Индии и Таиланде распространен IV анатомический тип, характеризующийся поражением брюшного отдела аорты и ее ветвей с вовлечением почечных артерий [43, 44]. По данным норвежских исследователей, значительные различия выявлены в частоте ангиографического типа АТ у пациентов из Северной Европы и у представителей однородных этнических групп Азии и Африки ($p=0,002$). Было показано, что у северных европейцев преобладает I анатомический тип, а у иммигрантов из стран Азии и Северной Африки – V анатомический тип [10]. В этой работе выявлено также различие в возрасте дебюта заболевания в разных этнических группах. Пациенты из Северной Европы были старше и имели ангиографический профиль, существенно отличающийся от такового пациентов из Азии и Северной Африки, проживающих в той же географической области, но сохранивших этнический фенотип заболевания.

В нашем исследовании среди больных АТ преобладали лица женского пола (93,3%) кыргызской национальности (93,3%) молодого возраста (в среднем 33 года). Средний возраст дебюта АТ составлял $24,4 \pm 9,4$ года. У больных превалировал V анатомический тип (61,3%) с воспалительными и склеротическими изменениями восходящего отдела аорты, ее дуги и ветвей, а также с вовлечением грудного и брюшного отделов нисходящей аорты и почечных артерий, что свидетельствовало о диффузном и генерализованном поражении артериального русла.

В разных этнических группах встречаемость тех или иных симптомов заболевания в зависимости от зоны поражения также существенно варьируется. В Индии у пациентов с АТ чаще всего наблюдается поражение сонных и подключичных артерий [43]. В Северной Африке преобладают больные с ВАГ, обусловленной стенозом почечных артерий [42]. В Японии у пациентов с АТ чаще всего диагностируются ослабление и асимметричность пульса на лучевых артериях, а также перемежающаяся хромота [45]. В России

преимущественно выявляются поражение сонных, подключичных артерий и/или брюшной аорты, головная боль, ослабление и асимметричность пульса на лучевых артериях [46]. В кыргызской когорте преобладало поражение брахиоцефального ствола (68%) с утолщением комплекса интима-медиа (59%) и общих сонных артерий (53,7%), которое характеризовалось выраженным стенозом в 93,0% случаев. Стенотические изменения почечных артерий определялись у 52% пациентов и чаще были двусторонними (59,0%).

Обращало на себя внимание одновременное поражение артериального русла с преобладанием стенотических изменений почечных артерий и брахиоцефального ствола (30,7%). Клинические проявления АТ у кыргызских пациентов в основном характеризовались поражением ССС (77,3%) с формированием относительной недостаточности АК (93,1%) и почек (57,3%) с развитием ВАГ (91%). На момент первого визита большинство пациентов (83%) имели тяжелое обострение заболевания по индексу активности BVAS.

Сравнительный анализ клинических проявлений АТ у японцев и индийцев обнаружил следующие различия: у первых – более высокую частоту аортальной регургитации ($p<0,01$), а у вторых – ВАГ ($p<0,01$) [45]. При ангиографическом исследовании в японской когорте преобладало поражение дуги аорты и ее ветвей (I и IIa типы), тогда как в индийской когорте – поражение брюшной аорты и ее ветвей (IV тип). В то же время генерализованный V анатомический тип был наиболее распространенным в обеих когортах. При длительном динамическом наблюдении у большинства индийцев и японцев (510 и 396 соответственно) обнаруживались различные варианты сочетанного системного воспалительного процесса. Индийцы в дебюте имели признаки васкулита брюшной аорты и почечных артерий с последующим вовлечением грудной аорты и формированием однососудистых осложнений легкой и/или умеренной степени тяжести. Данный сравнительный анализ выявил различия в прогрессировании АТ у пациентов разных этнических групп, несмотря на некоторые общие патогенетические факторы. Кыргызские пациенты имели в основном ≥2 осложнения (43%), более чем у трети из них (37,3%) выявлены необратимые повреждения, преобладание относительной недостаточности АК (50%) с признаками хронической сердечной недостаточности различной степени тяжести, что, вероятно, связано с поздней диагностикой и отсутствием своевременной патогенетической терапии.

Заключение. Среди кыргызов в подавляющем большинстве случаев (93,3%) АТ страдают женщины молодого возраста. Дебют заболевания приходится на $24,4 \pm 9,4$ года. В основном наблюдалось диффузное и генерализованное поражение артериального русла (61,3%). Преобладала сосудистая стадия заболевания (89,3%) с превалированием стенотических изменений более чем в половине случаев (55%), несколько реже – окклюзионных (35%). Наиболее часто отмечалось поражение брахиоцефального ствола – у 68% пациентов, из них в виде утолщения комплекса интима-медиа у 59%, общих сонных артерий – у 53,7% с преобладанием

выраженного стеноза у 93,0% больных. Стенотические изменения почечных артерий выявлялись в 52% случаев и чаще всего носили двусторонний характер (59%). Клинические проявления АТ характеризовались в основном сердечно-сосудистой патологией (77,3%), с формированием относительной недостаточности АК (93,1%), а также поражением почек у 57,3% больных с развитием ВАГ (91%). По индексу BVAS большая часть пациентов (83%) имела тяжелое

обострение АТ. Превалировали в основном ≥ 2 осложнения (43%), что свидетельствовало о худшем прогнозе течения болезни у этой группы больных. На момент первого визита более трети пациентов (37,3%) имели необратимые повреждения с преобладанием недостаточности АК (50%), что, вероятно, связано с большей длительностью хронического воспаления из-за поздней диагностики и отсутствия адекватной терапии.

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

- Jennette J, Falk R, Bacon P, et al. 2012 revised Internatoinal Chappel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum.* 2013 Jan;65(1):1-11. doi: 10.1002/art.37715.
- Johnston SL, Lock RJ, Gompels MM. Takayasu arteritis: a review. *J Clin Pathol.* 2002 Jul;55(7):481-6. doi: 10.1136/jcp.55.7.481.
- Watts R, Al-Taiar A, Mooney J, et al. The epidemiology of Takayasu arteritis in the UK. *Rheumatology (Oxford).* 2009 Aug;48(8):1008-11. doi: 10.1093/rheumatology/kep153. Epub 2009 Jun 19.
- Волосников ДК, Глазырина ГА, Серебрякова ЕН и др. Неспецифический аортоартериит (артериит Такаюсу) у детей и подростков: обзор литературы и описание клинического случая. *Трудный пациент.* 2015;(1-2):36-9. [Volosnikov DK, Glazyrina GA, Serebryakova EN, et al. Non-specific aortoarteritis (Takayasu arteritis) in children and adolescents: literature review and clinical case description. *Trudnyi patsient.* 2015;(1-2):36-9. (In Russ.).]
- Abularrage CJ, Slidell MB, Arora S. Takayasu disease. *Rutherford Vascular Surgery.* 2009;78(2):100-6.
- Darmochwal-Kolarz D, Chara A, Korzeniewski M, et al. Takayasu's arteritis in pregnancy – a case report. *Ginekolog Pol.* 2014 Jan;85(1):62-5. doi: 10.17772/gp/1693.
- Watanabe R, Ishii T, Nakamura K, et al. Ulcerative colitis is not a rare complication of Takayasu arteritis. *Mod Rheumatol.* 2014 Mar;24(2):372-3. doi: 10.3109/14397595.2013.854045.
- Покровский АВ, Кунцевич ГИ, Зотиков АЕ, Бурцева ЕА. Структурно-функциональные изменения стенки артерий и клинические проявления неспецифического аортоартериита. *Ангиология и сосудистая хирургия.* 2009;15(1):7-16. [Pokrovskii AV, Kuntsevich GI, Zotikov AE, Burtseva EA. Structural and functional changes in the arterial wall and clinical manifestations of nonspecific aortoarteritis. *Angiologiya i sosudistaya khirurgiya.* 2009;15(1):7-16. (In Russ.).]
- Mason JC. Takayasu arteritis – advances in diagnosis and management. *Nat Rev Rheumatol.* 2010 Jul;6(7):406-15. doi: 10.1038/nrrheum.2010.82.
- Gudbrandsson B, Garen T, Molberg O, et al. Prevalence, Incidence, and Disease Characteristics of Takayasu Arteritis by Ethnic Background: Data from a Large, Population Based Cohort Resident in Southern Norway. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2017 Feb;69(2):278-85. doi: 10.1002/acr.22931. Epub 2016 Dec 31.
- Рябов СИ, Алмазов ВА, Шляхто ЕВ, редакторы. Руководство «Внутренние болезни». Санкт-Петербург: СпецЛит; 2000. 861 с. [Ryabov SI, Almazov VA, Shlyakhto EV, editors. *Rukovodstvo «Vnutrennie bolezni»* [Guidelines «Internal diseases»]. Saint-Petersburg: SpetsLit; 2000. 861 p.].
- Hoffman GS, Ahmed AE. Surrogate markers of disease activity in patients with Takayasu arteritis. A preliminary report from The International Network for the Study of the Systemic Vasculitides (INSSYS). *Int J Cardiol.* 1998 Oct 1;66 Suppl 1:S191-4; discussion S195. doi: 10.1016/s0167-5273(98)00181-8.
- Dagna L, Salvo F, Tiraboschi M, et al. Pentraxin-3 as a marker of disease activity in takayasu arteritis. *Ann Intern Med.* 2011 Oct 4;155(7):425-33. doi: 10.7326/0003-4819-155-7-201110040-00005.
- Ishihara T, Haraguchi G, Kamiishi T, et al. Sensitive assessment of activity of Takayasu's arteritis by pentraxin 3, a new biomarker. *J Am Coll Cardiol.* 2011 Apr 19;57(16):1712-3. doi: 10.1016/j.jacc.2010.10.058.
- Direskeneli H, Aydin SZ, Merkel PA. Assessment of disease activity and progression in Takayasu's arteritis. *Clin Exp Rheumatol.* Jan-Feb 2011;29(1 Suppl 64):S86-91. Epub 2011 May 11.
- Li Cavoli G, Mule G, Vallone MG, Caputo F. Takayasu's disease effects on the kidneys: current perspectives. *Int J Nephrol Renovasc Dis.* 2018 Aug 15;11:225-33. doi: 10.2147/IJNRD.S146355. eCollection 2018.
- Bicakcigil M, Aksu K, Kamali S, et al. Takayasu's arteritis in Turkey: clinical and angiographic features of 248 patients. *Clin Exp Rheumatol.* Jan-Feb 2009;27(1 Suppl 52):S59-64.
- Karageorgaki ZT, Bertias GK, Mavragani CP, et al. Takayasu Features in Greece. *Clin Exp Rheumatol.* Jan-Feb 2009;27(1 Suppl 52):S33-9.
- Moriwaki R, Noda M, Yajima M, et al. Clinical manifestations of Takayasu arteritis in India and Japan – new classification of angiographic findings. *Angiology.* 1997 May;48(5):369-79. doi: 10.1177/000331979704800501.
- Arend WP, Michel BA, Bloch DA, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Takayasu arteritis. *Arthritis Rheum.* 1990 Aug;33(8):1129-34. doi: 10.1002/art.1780330811.
- Sharma BK, Jain S, Suri S, et al. Diagnostic criteria for Takayasu arteritis. *Int J Cardiol.* 1996 Aug;54 Suppl:S141-7. doi: 10.1016/s0167-5273(96)88783-3.
- Hata A, Noda M, Moriwaki R, et al. Angiographic findings of Takayasu arteritis: new classification. *Int J Cardiol.* 1996 Aug;54 Suppl:S155-63. doi: 10.1016/s0167-5273(96)02813-6.
- Luqmani R. Evaluation of vasculitis disease activity in Europe. *Eur J Intern Med.* 2007;66(3):283-92.
- Jefferson R, Roberts MD. Takayasu Arteritis Differential Diagnoses. <http://emedicine.medscape.com/article/332378-differential>.
- Ishikawa K. Natural history and classification of occlusive thromboaropathy (Takayasu's disease). *Circulation.* 1978 Jan;57(1):27-35. doi: 10.1161/01.cir.57.1.27.
- Nived O, Jonsen A, Bengtsson A, et al. High predictive value of Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology damage index for survival in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 2002 Jul;29(7):1398-400.
- Шостак НА, редактор. Ревматология: учебное пособие. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2012. 448 с. [Shostak NA, redaktor. *Revmatologiya: uchebnoe posobie* [Rheumatology: a textbook]. Moscow: GEOTAR-Media; 2012. 448 p.].
- Клиппел ДжХ, Стоун ДжХ, Кроффорд ДжЛ, Уайт ПХ, редакторы. Ревматические заболевания. Том 2. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2011. 336 с. [Klippel DzhKh, Stoun DzhKh, Krofford DzhL, Uait Pkh, editors. *Revmaticheskie zabolevaniya. Tom 2* [Rheumatic diseases. Volume 2]. Moscow: GEOTAR-Media; 2011. 336 p.].
- Dreyer L, Faurschou M, Baslund B. A population-based study of Takayasu's arteritis in eastern Denmark. *Clin Exp Rheumatol.* Jan-Feb 2011;29(1 Suppl 64):

- S40-2. Epub 2011 May 11.
30. Urban Waern A, Andersson P, Hemmingsson A. Takayasu's arteritis: a hospital-region based study on occurrence, treatment and prognosis. *Angiology*. 1983 May; 34(5):311-20. doi: 10.1177/000331978303400504.
31. Rodevand E, Skomsvoll JF, Wallenius M, et al. Takayasu's arteritis. *Tidsskr Nor Laegeforen*. 2001 Jan 20;121(2):173-6.
32. Watts R, Al-Taiar A, Mooney J, et al. The epidemiology of Takayasu arteritis in the UK. *Rheumatology (Oxford)*. 2009 Aug; 48(8):1008-11. doi: 10.1093/rheumatology/kep153. Epub 2009 Jun 19.
33. Dadoniene J, Kirdaite G, Mackiewicz Z, et al. Incidence of primary systemic vasculitides in Vilnius: a university hospital population based study. *Ann Rheum Dis*. 2005 Feb; 64(2):335-6. doi: 10.1136/ard.2004.022335.
34. Reinhold-Keller E, Herlyn K, Wagner-Bastmeyer R, et al. Stable incidence of primary systemic vasculitides over five years: results from the German vasculitis register. *Arthritis Rheum*. 2005 Feb 15;53(1):93-9. doi:10.1002/art.20928.
35. Koide K. Takayasu arteritis in Japan. *Heart Vessels Suppl*. 1992;7:48-54. doi: 10.1007/BF01744544.
36. Toshihiko N. Current status of large and small vessel vasculitis in Japan. *Int J Cardiol*. 1996 Aug;54 Suppl:S91-8. doi: 10.1016/s0167-5273(96)88777-8.
37. El-Reshaid K, Varro J, al-Duwairi Q, Anim JT. Takayasu's arteritis in Kuwait. *J Trop Med Hyg*. 1995 Oct;98(5):299-305.
38. Hall S, Hunder G. Takayasu arteritis: a study of 32 North American patients. *Medicine (Baltimore)*. 1985 Mar;64(2):89-99.
39. Bicakcigil M, Aksu K, Kamali S, et al. Takayasu's arteritis in Turkey: clinical and angiographic features of 248 patients. *Clin Exp Rheumatol*. Jan-Feb 2009;27(1 Suppl 52):S59-64.
40. Vanoli M, Daina E, Salvarani C, et al. Takayasu's arteritis: a study of 104 Italian patients. *Arthritis Rheum*. 2005 Feb 15;53(1):100-7. doi: 10.1002/art.20922.
41. Karageorgaki Z, Bertias GK, Mavragani CP, et al. Takayasu arteritis: epidemiological, clinical, and immunogenetic features in Greece. *Clin Exp Rheumatol*. 2009 Jan-Feb;27 (1 Suppl 52):S33-9.
42. Arnaud L, Haroche J, Limal N, et al. Takayasu arteritis in France: a single center retrospective study of 82 cases comparing white, North African, and black patients. *Medicine (Baltimore)*. 2010 Jan;89(1):1-17. doi: 10.1097/MD.0b013e3181c8a0a3.
43. Sharma BK, Sagar S, Singh AP, Suri S. Takayasu arteritis in India. *Heart Vessels Suppl*. 1992;7:37-43. doi: 10.1007/BF01744542.
44. Piyachon C, Suwanwela N. Takayasu arteritis in Thailand. *Heart Vessels Suppl*. 1992;7:60-7. doi: 10.1007/BF01744546.
45. Moriwaki R, Noda M, Yajima M, et al. Clinical Manifestations of Takayasu Arteritis in India and Japan. New Classification of Angiographic Findings. *Angiology*. 1997 May; 48(5):369-79. doi: 10.1177/000331979704800501.
46. Смитиенко ИО. Клинические варианты органических поражений, оценка активности и прогноза артериита Такаюсу. Дисс. канд. мед. наук. 2010. [Smitienko IO. Clinical variants of organ lesions, assessment of activity and prognosis of Takayasu arteritis. Diss. cand. med. sci. 2010].

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

27.05.2020/7.10.2020/10.10.2020

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.

Койлубаева Г.М. <https://orcid.org/0000-0001-5433-3300>

Каримова Э.Р. <https://orcid.org/0000-0003-1378-8477>

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

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

Джузенова Ф.С. <https://orcid.org/0000-0002-4810-4875>

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

Джишамбаев Э.Ж. <https://orcid.org/0000-0002-0654-5963>

Динамика рентгенологических изменений в тазобедренных суставах у пациентов с ранним аксиальным спондилоартритом

Агафонова Е.М., Румянцева Д.Г., Смирнов А.В., Эрдес Ш.

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

Диагностика коксита остается одной из сложных проблем при ведении больных с аксиальным спондилоартритом (аксСпА). В России практически у каждого второго пациента с аксСпА выявляется поражение тазобедренных суставов (ТБС). Однако до определенного времени методы оценки скорости прогрессирования рентгенологических изменений в ТБС в клинической практике отсутствовали. Ранее нами была разработана формула подсчета скорости прогрессирования коксита, которая упрощает оценку динамики рентгенологических изменений в ТБС и позволяет врачу своевременно принять решение о смене терапии в случае выявления быстро прогрессирующего коксита.

Цель исследования — оценка скорости рентгенологического прогрессирования коксита в течение 24 мес наблюдения у пациентов с ранним аксСпА.

Пациенты и методы. Обследовано 38 больных (20 женщин и 18 мужчин), наблюдавшихся не менее 2 лет и не имевших исходно рентгенологических и УЗИ-признаков поражения ТБС. Средний возраст пациентов составил $28,8 \pm 5,5$ года при длительности болезни $22,7 \pm 15,7$ мес. Позитивными по HLA-B27 были 35 (92%) больных. Для оценки поражения ТБС использовали суммарную стадию рентгенологического коксита (срК), для оценки скорости рентгенологического прогрессирования коксита (Ск-прК) — ранее разработанную формулу.

Результаты и обсуждение. Исходно медиана шеечно-капсулярного расстояния (ШКР) составила 5,2 мм, через 2 года — 4,9 мм ($p < 0,05$). При включении в исследование и через 2 года наблюдения ни у одного из пациентов не выявлялось увеличения ШКР > 7 мм. Исходно среднее значение срК составило $0,34 \pm 0,75$ балла, через 1 год — $0,86 \pm 0,78$ балла, а через 2 года этот показатель увеличился до $1,24 \pm 1,36$ балла ($p = 0,004$). За 2 года наблюдения у 24 (63%) больных прогрессирования коксита не отмечено (разность между срК₂ и срК₁ составила 0), у 5 (13%) ΔсрК увеличилась на 1 балл, у 6 (16%) — на 2 балла и у 3 (8%) — на 4 балла. При включении в исследование Ск-прК в среднем составляла 0,5 (условно принято, что в дебюте заболевания у пациентов не было признаков поражения ТБС — срК=0). В первый год Ск-прК составила 0,3 балла/год, во второй — 0,2 балла/год на фоне терапии основного заболевания. Средняя Ск-прК в группе с ΔсрК > 0 в первый год наблюдения достигала 0,85 балла/год, а во второй — 0,53 балла/год.

Заключение. Разработанная методика оценки прогрессирования коксита с помощью срК проста в использовании и позволяет выявлять пациентов с высоким риском прогрессирования коксита.

Ключевые слова: аксиальный спондилоартрит; анкилозирующий спондилит; коксит; скорость прогрессирования.

Контакты: Екатерина Михайловна Агафонова, busy89@mail.ru

Для ссылки: Агафонова ЕМ, Румянцева ДГ, Смирнов АВ, Эрдес Ш. Динамика рентгенологических изменений в тазобедренных суставах у пациентов с ранним аксиальным спондилоартритом. Современная ревматология. 2021;15(1):46–50. DOI: 10.14412/1996-7012-2021-1-46-50

Time course of radiographic hip joint changes in patients with early axial spondyloarthritis **Agafonova E.M., Rumyantseva D.G., Smirnov A.V., Erdes Sh.**

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

The diagnosis of coxitis remains one of the most difficult problems in the management of patients with axial spondyloarthritis (axSpA). In Russia, almost every two patients with axSpA were found to have hip joint (HJ) damage. However, until a certain time, there have been no methods to estimate the rate of progression of radiographic HJ changes in clinical practice. We have previously developed a formula for calculating the rate of coxitis progression, which simplifies the assessment of radiographic HJ changes and allows a physician to make a timely decision about changing therapy if rapidly progressing coxitis is detected.

Objective: to estimate the rate of radiological progression of coxitis during a 24-month follow-up of patients with early axSpA.

Patients and methods. Examinations were made in 38 patients (20 women and 18 men) who had been followed up for at least 2 years without radiographic and ultrasound signs of HJ joint involvement. The patients' mean age was 28.8 ± 5.5 years; the disease duration was 22.7 ± 15.7 months. HLA-B27 was positive in 35 (92%) patients. The summary stage of radiographic coxitis (ssRC) was used to assess HJ damage; the previously developed formula was applied to estimate the rate of radiological progression of coxitis (R-rpC).

Results and discussion. The median cervical-capsular distance (CCD) was 5.2 mm at baseline and 4.9 mm at 2 years ($p < 0.05$). When included in the study and at 2-year follow-up, none of the patients showed a > 7 mm increase in the CCD. The mean ssRC was 0.34 ± 0.75 scores at base-

line, 0.86 ± 0.78 scores at 1 year; and this indicator increased up to 1.24 ± 1.36 scores at 2 years ($p=0.004$). During 2 years of follow-up, there was no coxitis progression (the difference between $ssRC_2$ and $ssRC_1$ was 0) in 24 (63%) patients; $\Delta ssRC$ increased by 1 score in 5 (13%); by 2 scores in 6 (16%), and by 4 scores in 3 (8%). On patient inclusion to the investigation, $R-rpC$ averaged 0.5 (it was conventionally assumed that patients had no signs of HJ damage at the disease onset ($ssRC=0$). During therapy for the underlying disease, the mean $R-rpC$ was 0.3 and 0.2 score/year within the first and second years, respectively. The mean $R-rpC$ in the $\Delta ssRC > 0$ group was as many as 0.85 score/year at one-year follow-up and 0.53 score/year at two-year follow-up.

Conclusion. The developed procedure for estimating the progression of coxitis using $ssRC$ is easy to use and can identify patients at high risk for coxitis progression.

Keywords: axial spondyloarthritis; ankylosing spondylitis; coxitis; progression rate.

Contact: Ekaterina Mikhailovna Agafonova; busy89@mail.ru

For reference: Agafonova EM, Rumyantseva DG, Smirnov AV, Erdes Sh. Time course of radiographic hip joint changes in patients with early axial spondyloarthritis. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2021;15(1):46–50. DOI: 10.14412/1996-7012-2021-1-46-50

Коксит является одним из клинических проявлений анкилозирующего спондилита (АС), которое быстро приводит к инвалидизации пациентов. По данным отечественных исследований, поражение тазобедренных суставов (ТБС) встречается у половины больных АС [1]. Диагностика коксита остается одной из сложных проблем при ведении больных с аксиальным спондилоартритом (аксСпА). В клинической практике ревматологам для выявления поражения ТБС приходится ориентироваться в основном на жалобы больного и данные рентгенологического исследования. За исключением собственного 2-летнего наблюдения [2] мы не встретили в литературе работ, посвященных изучению коксита у пациентов с ранним аксСпА. До сих пор неизвестно, какие факторы вызывают развитие коксита при аксСпА. В выполненных ранее исследованиях было показано, что при АС коксит развивается в среднем через 5–10 лет после начала заболевания, у части больных на момент установления диагноза уже имеются необратимые изменения в ТБС. Однако в ряде случаев коксит так и не развивается, несмотря на большую длительность заболевания [3].

Бессимптомный характер течения коксита на ранних стадиях существенно затрудняет его диагностику [2]. Широкое использование УЗИ в качестве скринингового метода выявления поражения ТБС [4] позволяет утверждать, что у части больных с аксСпА увеличение шеечно-капсулярного расстояния (ШКР) не приводит к прогрессированию коксита и развитию деструктивных изменений в ТБС. Пока неясно, как быстро прогрессирует коксит у больных аксСпА, в то же время эти данные очень важны для реальной практики. Стоит отметить, что у 25% здоровых лиц при сонографическом обследовании также обнаруживается увеличение ШКР, но без признаков повреждения костных структур сустава [5], что требует дальнейшего анализа. Изучение коксита при аксСпА остается актуальным.

Цель исследования — оценка скорости рентгенологического прогрессирования коксита у пациентов с ранним аксСпА за 24 мес наблюдения.

Пациенты и методы. В исследование были включены пациенты из когорты КоРСаР (Когорта Раннего Спондилоартрита), сформированной в ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой». Набор клинического материала и методы обследования пациентов описаны нами ранее [6]. Исследование проводилось в рамках поисковой темы «Технология раннего выявления

потенциально инвалидизирующих поражений тазобедренного сустава при аксиальном спондилоартрите», которая была одобрена локальным этическим комитетом. Все пациенты, включенные в исследование, подписали информированное согласие.

В настоящий анализ вошли данные 38 больных (20 женщин и 18 мужчин), наблюдавшихся не менее 2 лет, у которых исходно не было рентгенологических и УЗИ-признаков поражения ТБС. Средний возраст пациентов составил $28,8 \pm 5,5$ года, длительность болезни — $22,7 \pm 15,7$ мес. Позитивными по HLA-B27 были 35 (92%) пациентов.

Для клинической характеристики коксита оценивали выраженность боли в каждом ТБС по числовой рейтинговой шкале (ЧРШ 0–10), при этом учитывалась любая интенсивность боли, в том числе минимальная (1 по ЧРШ). Не рассматривали боль, обусловленную энтезитами в области сустава (большие вертеты, седалищные бугры, передневерхние и задние ости подвздошных костей), если ее локализацию можно было четко дифференцировать, а также иррадирующую боль от крестцово-подвздошных суставов.

Всем пациентам проводилось УЗИ ТБС на аппарате Sono Diagnost 360 (Philips, Нидерланды) с использованием линейного (7,5 МГц) и конвексного (5,0 МГц) датчиков. Наличие синовита регистрировалось, если расстояние между сигналами от капсулы сустава и внутренней части шейки бедренной кости (ШКР) составляло > 7 мм [7, 8].

Обзорная рентгенография костей таза и ее оценка проводились согласно рекомендациям, описанным ранее [4]. Заслепленные рентгенограммы оценивались двумя независимыми экспертами. При расхождении мнений относительно стадии коксита по BASRI-h (Bath Ankylosing Spondylitis Hip Index) снимки пересматривались и выносились согласованное решение.

Для оценки прогрессирования структурных изменений ТБС использовали суммарную стадию рентгенологического коксита (срК) [9], которая рассчитывалась у каждого пациента исходно и в динамике путем определения суммы стадий коксита по индексу BASRI-h в левом и правом ТБС. При анализе полученных данных признаком рентгенологического коксита считали показатель срК ≥ 3 балла. В свою очередь, для расчета скорости прогрессирования рентгенологических изменений ТБС (скорости прогрессирования рентгенологического коксита — Ск-прК) за год применялась ранее разработанная формула [9]:

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов с аксСпА исходно и через 2 года наблюдения
Table 1. Clinical characteristics of patients with axSpA at baseline and at 2-year follow-up

Параметр	Исходно (n=38)	Через 2 года (n=38)	p
BASDAI, Ме [25-й; 75-й перцентили]	3,1 [1,7; 4,6]	2,3 [1,2; 3,2]	0,03
BASFI, Ме [25-й; 75-й перцентили]	0,9 [0,2; 2,0]	0,4 [0; 0,9]	0,01
ASDAS-СРБ, Ме [25-й; 75-й перцентили]	2,3 [1,4; 3,5]	1,6 [0,9; 2,1]	0,01
СОЭ, мм/ч, Ме [25-й; 75-й перцентили]	9 [6; 22]	7 [2; 16]	0,4
СРБ, мг/л, Ме [25-й; 75-й перцентили]	5,1 [1,0; 19,4]	2,5 [1,0; 6,2]	0,14
Периферический артрит, n (%)	11 (29)	2 (5)	0,07
Боль в ТБС, n (%)	17 (45)	4 (11)	0,002
ШКР, мм, Ме [25-й; 75-й перцентили]	5,2 [4,5; 6,1]	4,9 [4,5; 5,6]	0,02

Примечание. Здесь и в табл. 2.: BASFI – Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index.

Note. Here and in Table 2.: BASFI – Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index.

Ск-прК = (ссрК₂ - ссрК₁) × 12 / период наблюдения, где ссрК₁ – исходное значение ссрК; ссрК₂ – значение ссрК в динамике за интересующий период наблюдения.

Статистический анализ проводился непараметрическими методами с помощью компьютерной программы Statistica 12,0 (StatSoft, США). Для описания данных и их вариабельности при нормальном распределении признака использовали среднюю арифметическую и стандартное отклонение, а при ненормальном распределении признака или малой выборке – медиану и минимальное и максимальное значения, межквартильный диапазон (Ме [25-й; 75-й перцентили]). Для оценки значимости различий между анализируемыми группами применялся U-критерий Манна–Уитни.

Результаты. При включении в исследование боль в ТБС имела у 17 (44,7%) из 38 пациентов, через 1 год наблюдения она сохранялась только у 7 (41,2%), а через 24 мес – у 4 (23,5%) больных (p<0,05). Медианы значений СОЭ и СРБ исходно составляли 9,0 мм/ч и 5,1 мг/л соответственно, спустя 2 года отмечена тенденция к снижению уровня СОЭ до 7,0 мм/ч, а СРБ до 2,5 мг/л (p>0,05). Медиана индекса BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) снизилась за 2 года активного наблюдения с 3,1 до 2,3 (p<0,05), а значение индекса ASDAS-СРБ (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score по уровню СРБ) – с 2,3±1,2 до 1,7±1,1 (p<0,05). Исходно медиана уровня ШКР составила 5,2 мм, а через 2 года – 4,9 мм (p<0,05). Ни в одном случае при включении в исследование и к концу наблюдения увеличения ШКР >7 мм не отмечалось. Динамика активности заболевания, функционального состояния пациентов и отдельных клинических проявлений представлена в табл. 1.

За рентгенологический коксит принимали увеличение ссрК 3, т. е. увеличение суммы BASRI-h >2. На момент включения в исследование ни у одного из пациентов рентгенологических изменений в ТБС не выявлено

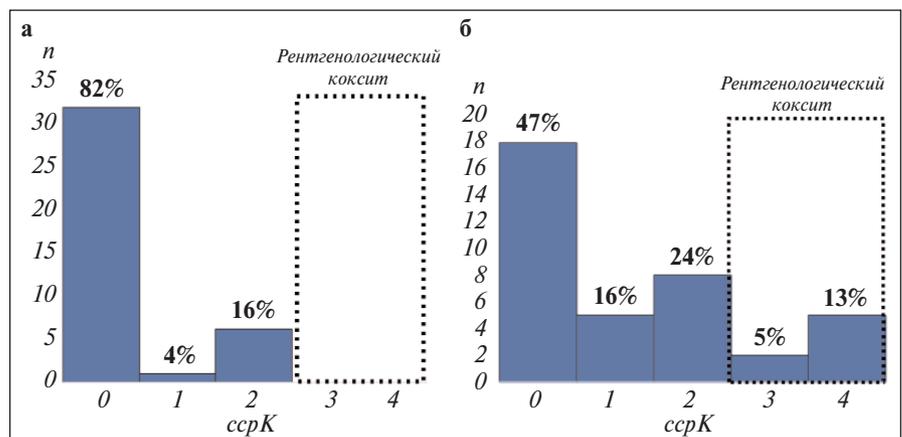
(см. рисунок, а). Через 2 года у 7 (18,4%) больных обнаружены рентгенологические изменения суставов (ссрК=3; см. рисунок, б).

Исходно среднее значение ссрК составило 0,34±0,75 балла, через 1 год – 0,86±0,78 балла, а через 2 года этот показатель увеличился до 1,24±1,36 балла (p=0,004). За 2 года наблюдения у 24 (63%) из 38 больных прогрессирования коксита не наблюдалось (разность между ссрК₂ и ссрК₁ равнялась 0), в то время как у 5 (13%) больных ΔссрК увеличилась на 1 балл, у 6 (16%) – на 2 балла и у 3 (8%) – на 4 балла.

Для оценки влияния активности, функционального статуса и других клинических проявлений аксСпА на рентгенологическое прогрессирование коксита все пациенты были разделены на две группы в зависимости от наличия или отсутствия динамики ссрК. Как видно из табл. 2, группы не различались по основным клиническим параметрам.

В группе с ΔссрК >0 (n=14) рентгенологические изменения в ТБС были отмечены у 43% больных соответственно в первый и во второй год наблюдения, а у 14% больных – коксит прогрессировал в течение всего периода исследования.

При включении в исследование Ск-прК в группе наблюдения (n=38) в среднем равнялась 0,5 балла (условно было принято, что в дебюте заболевания пациенты не имели признаков поражения ТБС – ссрК=0). На фоне терапии



Динамика ссрК за 24 мес наблюдения: а – исходно; б – через 2 года
Time course of changes in ssRC during 24-month follow-up: а – at baseline; б – at 2 years

Таблица 2. Исходная характеристика больных аксСпА с рентгенологическим прогрессированием коксита и без такового
Table 2. The baseline characteristics of axSpA patients with and without radiographic coxitis progression

Параметр	ΔсрК=0 (n=24)	ΔсрК >0 (n=14)
Пол (мужчины/женщины), n	11/13	7/7
Длительность заболевания, мес, Ме [25-й; 75-й перцентили]	18 [6; 27,8]	24 [14,0; 40,8]
Возраст, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	28 [25,8; 31,0]	29 [25,0; 31,5]
BASDAI, Ме [25-й; 75-й перцентили]	3,3 [2,2; 4,5]	2,8 [1,6; 4,4]
BASFI, Ме [25-й; 75-й перцентили]	0,9 [0,3; 2,0]	0,9 [0,3; 1,5]
ASDAS-СРБ, Ме [25-й; 75-й перцентили]	2,4 [1,6; 2,7]	2,3 [1,3; 3,0]
СОЭ, мм/ч, Ме [25-й; 75-й перцентили]	9 [6; 18,5]	7,5 [4,3; 24,0]
СРБ, мг/л, Ме [25-й; 75-й перцентили]	6,4 [2,9; 18,3]	1,4 [0,8; 19,9]
Периферический артрит, n (%)	7 (29)	4 (29)
ШКР, мм, Ме [25-й; 75-й перцентили]	5,2 [4,2; 5,9]	5,1 [3,9; 5,6]
Боль в ТБС (ЧРШ), n (%)	9 (38)	8 (57)

Примечание. $p > 0,05$.

Note. $p > 0.05$.

аксСпА в первый год Ск-прК составила 0,3 балла/год, во второй – 0,2 балла/год.

В группе с ΔсрК >0 в первый год наблюдения средняя Ск-прК достигала 0,85 балла/год, а во второй – 0,53 балла/год.

В первый год наблюдения 7 (18,4%) пациентам потребовалось назначение генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), из них 3 (42,9%) в том числе из-за прогрессирования рентгенологических изменений в ТБС (ΔсрК >0). Исходно у всех пациентов отмечались высокая клиническая и лабораторная активность заболевания (BASDAI $4,6 \pm 2,4$; ASDAS-СРБ $3,8 \pm 0,7$; СОЭ $20,7 \pm 1,7$ мм/ч и СРБ $50,2 \pm 76,8$ мг/л), выраженные функциональные нарушения (BASFI $2,72 \pm 2,59$) и неэффективность ранее проводимой терапии. Средняя Ск-прК в первый год наблюдения составила 1,5 балла, снизившись до 0,25 балла на фоне лечения ГИБП.

Обсуждение. В ходе 2-летнего наблюдения клинические признаки коксита у большинства пациентов купировались, однако нарастали рентгенологических изменения в ТБС при отсутствии УЗИ-признаков воспаления за весь период наблюдения. Схожие результаты были получены ранее в исследовании А.Г. Бочковой и соавт. [10], в котором у пациентов с АС без клинических и сонографических признаков коксита также выявлялись структурные изменения в ТБС. В связи с этим требуется дальнейшее изучение и сопоставление результатов инструментальных методов оценки поражения ТБС для определения не только предикторов прогрессирования коксита при аксСпА, но и роли каждого метода в ранней диагностике и мониторинге коксита.

Как показывают наши данные, раннее выявление коксита у больных аксСпА может способствовать своевременной коррекции противовоспалительной терапии, даже при отсутствии высокой активности заболевания, что позволит предупредить структурные изменения в ТБС.

Динамическое обследование пациентов с ранним аксСпА из когорты КоРСaP обнаружило, что рентгенологическое прогрессирование коксита имеет слабую взаимосвязь с активностью заболевания. В то же время у пациентов с высокой активностью заболевания Ск-прК была выше, что требует дальнейшего изучения и проведения длительных проспективных исследований. Можно предположить, что терапия и постоянное наблюдение за пациентами с аксСпА позитивно влияют на течение коксита [10–12]. В исследуемой группе пациентов Ск-прК в среднем составляла 0,5 балла в год, а у пациентов с быстрым рентгенологическим прогрессированием – >0,5 балла, т. е. за 1 год стадия BASRI-h у них увеличилась на 0,25 балла в каждом суставе. С нашей точки зрения, более тщательного наблюдения требуют пациенты со ссрК от 0,5 до 1,0 балла, при этом сохранение ссрК >0,5 балла через 1 год наблюдения требует усиления терапии и назначения ГИБП независимо от активности заболевания.

Заключение. Таким образом, Ск-прК оказалась выше у пациентов с высокой активностью заболевания, хотя в целом в группе больных с ранним аксСпА связь между рентгенологическим прогрессированием коксита и активностью заболевания была слабой.

Разработанная методика оценки прогрессирования коксита с определением ссрК проста в использовании и позволяет выявлять пациентов, нуждающихся в усилении терапии за счет назначения ГИБП.

Более тщательного наблюдения требуют пациенты со ссрК от 0,5 до 1,0 балла. Сохранение ссрК >0,5 балла через 1 год наблюдения является показанием для назначения ГИБП независимо от активности заболевания.

Для подтверждения полученных результатов и широкого внедрения разработанного метода в реальную практику необходимы дополнительные исследования.

1. Агафонова ЕМ, Дубинина ТВ, Эрдес ШФ. Диагностика и лечение коксита у пациентов с анкилозирующим спондилитом. Научно-практическая ревматология. 2018;56(4):500-5. [Agafonova EM, Dubinina TV, Erdes ShF. Diagnosis and treatment of coxitis in patients with ankylosing spondylitis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2018;56(4):500-5. (In Russ.)].
2. Агафонова ЕМ, Дубинина ТВ, Румянцева ДГ и др. Коксит при раннем аксиальном спондилоартрите. Современная ревматология. 2019;13(4):41-7. [Agafonova EM, Dubinina TV, Rummyantseva DG, et al. Coxitis in early axial spondyloarthritis. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2019;13(4):41-7. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2019-4-41-47
3. Эрдес Ш. Анкилозирующий спондилит. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2020. 184 с. [Erdes Sh. *Ankiloziyuyushchii spondilit [Ankylosing spondylitis]*. Moscow: GEOTAR-Media; 2020. 184 p.].
4. Агафонова ЕМ, Дубинина ТВ, Демина АБ и др. Особенности инструментальной диагностики коксита при анкилозирующем спондилите в реальной клинической практике. Научно-практическая ревматология. 2018;56(6):716-21. [Agafonova EM, Dubinina TV, Demina AB et al. Features of instrumental diagnosis of coxitis in ankylosing spondylitis in real clinical practice. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2018;56(6):716-21. (In Russ.)].
5. Бочкова АГ, Румянцева ОА, Северинова МВ и др. Коксит у больных анкилозирующим спондилитом: клинико-рентгенологические сопоставления. Научно-практическая ревматология. 2005;43(4):8-13. [Bochkova AG, Rummyantseva OA, Severinova MV, et al. Coxitis in patients with ankylosing spondylitis: clinical and radiological comparisons. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2005;43(4):8-13. (In Russ.)].
6. Румянцева ДГ, Дубинина ТВ, Демина АБ и др. Анкилозирующий спондилит и нерентгенологический аксиальный спондилоартрит: две стадии одной болезни? Терапевтический архив. 2017;89(5):33-7. [Rummyantseva DG, Dubinina TV, Demina AB, et al. Ankylosing spondylitis and non-radiological axial spondylitis: two stages of one disease? *Terapevticheskiy arkhiv*. 2017;89(5):33-7. (In Russ.)].
7. Подряднова МВ, Балабанова РМ, Урумова ММ и др. Коксит при анкилозирующем спондилите: сопоставление клинических проявлений с данными ультразвукового исследования. Научно-практическая ревматология. 2014;52(4):417-22. [Podryadnova MV, Balabanova RM, Urumova M, et al. Coxitis in ankylosing spondylitis: comparison of clinical manifestations with ultrasound study data. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2014;52(4):417-22. (In Russ.)].
8. Волнухин ЕВ, Галушко ЕА, Бочкова АГ и др. Клиническое многообразие анкилозирующего спондилита в реальной практике врача-ревматолога в России (часть 1). Научно-практическая ревматология. 2012;50(2):44-9. [Volnukhin EV, Galushko EA, Bochkova AG, et al. Clinical diversity of ankylosing spondylitis in the real practice of a rheumatologist in Russia (part 1). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2012;50(2):44-9. (In Russ.)].
9. Агафонова ЕМ, Эрдес Ш, Дубинина ТВ и др. Оценка прогрессирования коксита при раннем аксиальном спондилоартрите. Научно-практическая ревматология. 2020;58(2):160-4. [Agafonova EM, Erdes Sh, Dubinina TV, et al. Assessment of the progression of coxitis in early axial spondyloarthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2020;58(2):160-4. (In Russ.)].
10. Бочкова АГ, Левшакова АВ, Тюхова ЕЮ и др. Возможности магнитно-резонансной томографии в ранней диагностике коксита у больных спондилоартритами. Научно-практическая ревматология. 2012;54(5):56-63. [Bochkova AG, Levshakova AV, Tyukhova EYu, et al. Magnetic-resonance imaging for early diagnosis of coxitis in patients with spondyloarthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2012;54(5):56-63. (In Russ.)].
11. Агафонова ЕМ, Дубинина ТВ, Демина АБ и др. Особенности лечения коксита у пациентов с анкилозирующим спондилитом. Современная ревматология. 2018;12(2):88-92. [Agafonova EM, Dubinina TV, Demina AB, et al. Features of coxitis treatment in patients with ankylosing spondylitis. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2018;12(2):88-92. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2018-2-88-92
12. Эрдес Ш, Дубинина ТВ, Агафонова ЕМ и др. Динамика клинических и инструментальных проявлений коксита у пациентов с анкилозирующим спондилитом на фоне терапии голимумабом — исследование GO-COX. Предварительные результаты. Научно-практическая ревматология. 2019;57(3):307-11. [Erdes Sh, Dubinina TV, Agafonova EM, et al. Dynamics of clinical and instrumental manifestations of coxitis in patients with ankylosing spondylitis on the background of golimumab therapy — GO-COX study. Preliminary results. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2019;57(3):307-11. (In Russ.)].

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

5.11.2020/26.12.2020/10.01.2021

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Исследование выполнено в рамках поисковой темы «Технология раннего выявления потенциально инвалидирующих поражений тазобедренного сустава при аксиальном спондилоартрите».

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 exploratory topic «Technology for early detection of potentially disabling hip joint lesions in axial spondyloarthritis».

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.

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

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

Смирнов А.В. <https://orcid.org/0000-0001-7418-9369>

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

Многоцентровое проспективное исследование эффективности и безопасности гликозаминогликан-пептидного комплекса у пациентов с остеоартритом коленных суставов и коморбидностью

Алексеева Л.И.^{1,2}, Таскина Е.А.¹, Кашеварова Н.Г.¹, Шарапова Е.П.¹, Стребкова Е.А.¹, Аникин С.Г.¹, Чичасова Н.В.¹⁻³, Раскина Т.А.⁴, Зонина Е.В.⁵, Оттева Э.Н.⁶, Шмидт Е.И.⁷, Якупова С.П.⁸, Виноградова И.Б.⁹, Иванова О.Н.¹⁰, Лиля В.А.¹¹, Завадовский Б.В.¹², Шестерня П.А.¹³, Лиля 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; ³кафедра ревматологии Института профессионального образования ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва; ⁴ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России, Кемерово; ⁵ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск; ⁶КГБОУ ДПО «Институт повышения квалификации специалистов здравоохранения» Минздрава Хабаровского края, Хабаровск; ⁷Городская клиническая больница им. Н.И. Пирогова, Москва; ⁸ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань; ⁹ГУЗ «Ульяновская областная клиническая больница», Ульяновск;

¹⁰БУЗ ВО «Воронежская областная клиническая больница №1», Воронеж; ¹¹ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург;

¹²ФГБНУ «Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной ревматологии им. А.Б. Зборовского», Волгоград; ¹³ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, Красноярск, Россия

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

³Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр.2; ⁴Россия, 650029, Кемерово, ул. Ворошилова, 22а;

⁵Россия, 630091, Новосибирск, Красный проспект, 52; ⁶Россия, 680009, Хабаровск, ул. Краснодарская, 9;

⁷Россия, 119049, Москва, Ленинский проспект, 8; ⁸Россия, 420012, Казань, ул. Бутлерова, 49;

⁹Россия, 432017, Ульяновск, ул. Третьего Интернационала, 7; ¹⁰Россия, 339066, Воронеж, Московский проспект, 151; ¹¹Россия, 191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41; ¹²400138, Россия, Волгоград, ул. Землячки, 76, корп. 2; ¹³Россия, 660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1

Цель исследования – оценка эффективности и безопасности применения гликозаминогликан-пептидного комплекса (ГПК, Румалон) у пациентов с остеоартритом (ОА) коленных суставов и коморбидными заболеваниями (артериальная гипертензия – АГ – и/или сахарный диабет – СД – 2-го типа).

Пациенты и методы. В многоцентровое (13 центров из 10 субъектов Российской Федерации) 10-месячное проспективное исследование включено 179 пациентов с первичным тибioфemorальным ОА коленных суставов II–III стадии и коморбидностью, интенсивностью боли при ходьбе ≥ 40 мм по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), потребностью в приеме нестероидных противовоспалительных препаратов (как минимум 30 дней за предшествующие 3 мес).

Эффективность лечения оценивалась по динамике интенсивности боли в коленном суставе при ходьбе по ВАШ, индекса WOMAC в целом и отдельных его параметров, лабораторных показателей и данных УЗИ. Все пациенты получили 2 курса лечения ГПК по 25 инъекций в соответствии с инструкцией фирмы-производителя.

Результаты и обсуждение. Уже через 2 мес после начала лечения отмечено статистически значимое снижение боли при ходьбе по ВАШ с 60 (50–69) до 40 (27–53,5) мм ($p < 0,05$), которое сохранялось на протяжении всего периода наблюдения. Аналогичная закономерность выявлялась и при оценке индекса WOMAC и его составляющих. Продемонстрирован противовоспалительный эффект препарата: уменьшение количества пациентов с синовитом с 55,7 до 39,2% ($p = 0,02$), уровня высокочувствительного СРБ с 3,2 (1,3–6,2) до 2,6 (1,2–5,7) мг/л ($p < 0,05$). Установлен высокий профиль безопасности ГПК.

Заключение. Данные настоящего исследования подтверждают хорошее лечебное действие и безопасность ГПК Румалон у больных ОА коленных суставов с АГ и/или СД 2-го типа. Показаны быстрый анальгетический и противовоспалительный эффект препарата, его позитивное влияние на все клинические проявления ОА.

Ключевые слова: остеоартрит коленных суставов; коморбидные заболевания; гликозаминогликан-пептидный комплекс.

Контакты: Елена Александровна Таскина; braell@mail.ru

Для ссылки: Алексеева ЛИ, Таскина ЕА, Кашеварова НГ и др. Многоцентровое проспективное исследование эффективности и безопасности гликозаминогликан-пептидного комплекса у пациентов с остеоартритом коленных суставов и коморбидностью. Современная ревматология. 2021;15(1):51–59. DOI: 10.14412/1996-7012-2021-1-51-59

The efficacy and safety of glycosaminoglycan-peptide complex in patients with knee osteoarthritis and comorbidity: a multicenter prospective study

Alekseeva L.I.^{1,2}, Taskina E.A.¹, Kashevarova N.G.¹, Sharapova E.P.¹, Strebkova E.A.¹, Anikin S.G.¹, Chichasova N.V.¹⁻³, Raskina T.A.⁴, Zonova E.V.⁵, Otteva E.N.⁶, Shmidt E.I.⁷, Yakupova S.P.⁸, Vinogradova I.B.⁹, Ivanova O.N.¹⁰, Lila V.A.¹¹, Zavadovsky B.V.¹², Shesternya P.A.¹³, 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; ³Department of Rheumatology, Institute of Professional Education, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow; ⁴Kemerovo State Medical University, Ministry of Health of Russia, Kemerovo; ⁵Novosibirsk State Medical University, Ministry of Health of Russia, Novosibirsk; ⁶Institute for Advanced Training of Health Professionals, Ministry of Health of the Khabarovsk Territory, Khabarovsk; ⁷N.I. Pirogov City Clinical Hospital, Moscow; ⁸Kazan State Medical University, Ministry of Health of Russia, Kazan; ⁹Ulyanovsk Regional Clinical Hospital, Ulyanovsk; ¹⁰Voronezh Regional Clinical Hospital No. 1, Voronezh; ¹¹I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg; ¹²A.B. Zborovskiy Research Institute of Clinical and Experimental Rheumatology, Volgograd; ¹³Professor V.F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Ministry of Health of Russia, Krasnoyarsk
¹34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia; ²2/1, Barrikadnaya St., Build. 1, Moscow 125993, Russia; ³8, Trubetskaya St., Build. 2, Moscow 119991, Russia; ⁴22a, Voroshilov St., Kemerovo 650029, Russia; ⁵52, Krasnyi Prospect, Novosibirsk 630091, Russia; ⁶9, Krasnodarskaya St., Khabarovsk 680009, Russia; ⁷8, Leninsky Prospect, Moscow 119049, Russia; ⁸49, Butlerov St., Kazan 420012, Russia; ⁹7, Third International St., Ulyanovsk 432017, Russia; ¹⁰151, Moskovsky Prospect, Voronezh 339066, Russia; ¹¹41, Kirochnaya St., Saint Petersburg 191015, Russia; ¹²76, Zemlyachka St., Build. 2, Volgograd 400138, Russia; ¹³1, Partisan Zheleznyak St., Krasnoyarsk 660022, Russia

Objective: to evaluate the efficacy and safety of glycosaminoglycan-peptide complex (GPC, Rumalon) used in patients with knee osteoarthritis (OA) and comorbidities (hypertension and/or type 2 diabetes mellitus (T2DM)).

Patients and methods: A 10-month multicenter (13 centers from 10 subjects of the Russian Federation) prospective study included 179 patients with Stages II–III primary tibiofemoral knee OA and comorbidity, a walking pain intensity of ≥ 40 mm on a visual analogue scale (VAS), and a need for nonsteroidal anti-inflammatory drugs (for at least 30 days in the previous 3 months).

The efficiency of treatment was evaluated from the changes in VAS scores for knee pain intensity during walking, the overall WOMAC score and scores of its individual indicators, laboratory parameters, and ultrasound data. All the patients received 2 cycles of GPC treatment with 25 injections, by following the manufacturer's instructions.

Results and discussion. Even at 2 months after starting the treatment, there was a statistically significant reduction in pain during walking from 60 (50–69) to 40 (27–53.5) mm on the VAS ($p < 0.05$), which persisted during the follow-up period. A similar pattern was found when assessing the WOMAC index and its components. The drug demonstrated an anti-inflammatory effect: a decrease in the number of patients with synovitis from 55.7 to 39.2% ($p = 0.02$), the level of high-sensitivity C-reactive protein (hsCRP) from 3.2 (1.3–6.2) to 2.6 (1.2–5.7) mg/l ($p < 0.05$). GPC was ascertained to have a safety profile.

Conclusion. The data of this study confirm the good therapeutic effect and safety of GPC Rumalon in knee OA patients with hypertension and/or T2DM. The drug is shown to have a rapid analgesic and anti-inflammatory effect, as well as a positive influence on all clinical manifestations of OA.

Keywords: knee osteoarthritis; comorbidities; glycosaminoglycan-peptide complex.

Contact: Elena Aleksandrovna Taksina; braell@mail.ru

For reference: Alekseeva LI, Taskina EA, Kashevarova NG, et al. The efficacy and safety of glycosaminoglycan-peptide complex in patients with knee osteoarthritis and comorbidity: a multicenter prospective study. *Sovremennaya Revmatologiya*=Modern Rheumatology Journal. 2021;15(1):51–59. DOI: 10.14412/1996-7012-2021-1-51-59

По мере накопления знаний о патогенетических процессах происходит трансформация взглядов на механизмы развития и прогрессирования заболеваний, возникают новые гипотезы их развития и новые определения. Наглядно

это можно проследить на модели остеоартрита (ОА), которым, судя по всему, страдали и наши далекие предки. Так, сохранились фрагменты скелета неандертальца с изменениями, типичными для ОА [1]. Первые упоминания хрониче-

ского артрита встречаются в трудах Гиппократ, правда, тогда все формы хронического артрита считали подагрой. Только в 1782 г. У. Геберден описал узелки в области дистальных межфаланговых суставов кистей, подчеркнув, что они не связаны с подагрой: «Digitorum Nodi. What are these little hard knobs, about the size of a small pea, which are frequently seen upon the fingers. They have no connection with gout» [2]. В 1793 г. Э. Сандифорт [3] охарактеризовал ОА тазобедренных суставов, а в 1805 г. британский врач Д. Хайгарт [4] ввел определение генерализованного ОА, которое не потеряло актуальности до наших дней. Английский профессор хирургии Б. Броуди в 1822 г. отметил, что у пожилых людей часто выявляется «невоспалительная эрозия» в хряще [5]. В 1890 г. А. Гаррод в знаменитом трактате «О ревматизме и ревматоидном артрите» дифференцировал ОА от ревматоидного артрита и привел его определение [6], хотя в некоторых источниках указаны другие авторы этого термина (Рихард фон Фолькманн, Colles) [7, 8].

Долгое время ОА считался лишь болезнью хряща, вызывающей его дегенерацию. И только в 1990-е годы стало понятно, что ОА включает в себя поражение всех компонентов сустава (хрящ, подлежащая субхондральная кость, синовиальная оболочка, капсула, мышцы и связки), и была отмечена его гетерогенность. Накопленные в последние годы знания о врожденном иммунитете и роли низкоинтенсивного воспаления в патогенезе этого заболевания позволили в 2015 г. Международному обществу по изучению остеоартрита (Osteoarthritis Research Society International, OARSI) представить другое определение этой болезни: *ОА — заболевание суставов, характеризующееся клеточным стрессом и деградацией экстрацеллюлярного матрикса, возникающими при макро- или микроповреждениях, которые активируют ненормальные адаптивные восстановительные процессы, включая провоспалительные пути иммунной системы.* На ранних этапах изменения происходят на молекулярном уровне (нарушение метаболизма тканей сустава) и влекут за собой анатомические и физиологические нарушения (деградация хряща, костное ремоделирование, образование остеофитов, воспаление и т. д.) [9]. Таким образом, представления о патогенезе ОА претерпели значительную эволюцию — от дегенеративного процесса, часто связанного с возрастом, до «воспалительной» болезни (*остеоартрит*). Достигнут существенный прогресс в изучении разнообразия патогенетических механизмов ОА, что привело к необходимости создания фенотипической классификации, которая будет способствовать персонализированной терапии, разработке профилактических методов с учетом детерминированных факторов риска, индивидуальному прогнозированию течения заболевания и пр. Исследования в начале этого века сосредоточены именно на этих новых аспектах заболевания.

Сегодня основными целями терапии ОА являются: уменьшение/купирование боли; сохранение или улучшение функции суставов; предотвращение нарастания функциональной недостаточности (ФН); улучшение качества жизни, связанного со здоровьем; предупреждение и уменьшение неблагоприятных явлений (НЯ) фармакотерапии. При этом выбор терапевтического средства должен проводиться с учетом сопутствующих заболеваний, которые могут существенно ограничивать использование того или иного препарата.

Среди всех методов фармакологического лечения первое место принадлежит симптоматическим препаратам за-

медленного действия (Symptomatic Slow Acting Drugs for Osteoarthritis, SYSADOA), которые считаются базисной терапией ОА. Ее симптоматический, противовоспалительный и структурно-модифицирующий эффект и высокий профиль безопасности доказаны в многочисленных метаанализах [10]. Наибольший опыт применения имеют пероральные формы хондроитина сульфата и глюкозамина, анальгетическое действие которых проявляется через 8–12 нед; для его более быстрого развития возможно использование парентеральных форм этих препаратов. К этой группе лекарственных средств относится гликозаминогликан-пептидный комплекс (ГПК, Румалон), в состав которого входят: хондроитин-4-сульфат (64,5%), хондроитин-6-сульфат (16,5%), хондроитин (9,5%), кератансульфат (4,0%), дерматансульфат (3,4%) и гиалуронат (2,1%). Имеются данные хорошо организованных рандомизированных клинических исследований, подтверждающих успешное использование ГПК при ОА коленных суставов. Однако работ, посвященных изучению эффективности и безопасности этого препарата у пациентов с ОА и наличием коморбидности, пока недостаточно.

Цель исследования — оценка эффективности и безопасности ГПК Румалон у больных ОА коленных суставов с коморбидными заболеваниями.

Пациенты и методы. В многоцентровое (13 центров из 10 субъектов Российской Федерации) проспективное исследование эффективности и безопасности препарата Румалон включено 179 пациентов с ОА коленных суставов и коморбидностью — сахарным диабетом (СД) 2-го типа и/или артериальной гипертензией (АГ). Среди пациентов было 86,6% женщин (средний возраст — 62,1±7,4 года), медиана (Ме) длительности заболевания составила 8 (5–12) лет.

Критерии включения в исследование: мужчины и женщины в возрасте 40–70 лет; установленный диагноз ОА коленного сустава согласно критериям Американской коллегии ревматологов (American College of Rheumatology, ACR) 1986 г.; боль при ходьбе в коленном суставе ≥40 мм по визуальной аналоговой шкале (ВАШ); рентгенологическая стадия II или III по Kellgren—Lawrence; коморбидность по АГ и/или СД 2-го типа; прием нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в стабильной дозе как минимум 30 дней за предшествующие 3 мес; подписанное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения: болевой синдром в коленном суставе <40 мм по ВАШ; I или IV рентгенологическая стадия по Kellgren—Lawrence; вторичный ОА коленного сустава; прием SYSADOA и/или внутрисуставные инъекции глюкокортикоидов (ГК), препаратов гиалуроновой кислоты, терапия PRP (platelet rich plasma) и др. за 3 мес до начала исследования; повышенная чувствительность к компонентам препарата; наличие других ревматических заболеваний; хондрокальциоз; остеонекроз головки бедренной кости и/или мышечков бедренной/большеберцовой кости; хирургическое вмешательство на анализируемом суставе; язва желудка или двенадцатиперстной кишки в течение последних 6 мес, а также другие тяжелые заболевания, которые, по мнению исследователя, могли бы повлиять на результаты работы; беременность и период лактации; одновременное участие в клиническом испытании других лекарственных средств; отсутствие письменного согласия на участие в ис-

следования. Во время исследования пациенты могли принимать НПВП, которые получали на момент включения. Не допускалось локальное введение ГК и препаратов гиалуроновой кислоты, проведение физиотерапевтических процедур.

Длительность исследования составила 10 мес, в течение которых пациенты нанесли 6 визитов врачу: визит 0 — скрининг; визит 1 — начало терапии (мог совпадать с визитом 0); визит 2 — через 2 мес после начала терапии; визит 3 — через 6 мес после начала терапии (начало 2-го курса лечения ГПК); визит 4 — через 8 мес (после окончания 2-го курса лечения); визит 5 — заключительный (через 10 мес после начала терапии). Все пациенты получили 2 курса лечения ГПК в соответствии с инструкцией фирмы-производителя: в 1-й день — 0,3 мл ГПК внутримышечно (в/м), во 2-й день — 0,5 мл, далее — по 1 мл через день (всего 25 инъекций). Повторный курс ГПК проведен через 6 мес после начала терапии.

В исследование вошли пациенты в возрасте 42–70 лет, преимущественно с повышенной массой тела и ожирением: средний индекс массы тела (ИМТ) составил $31 \pm 5,3$ кг/м². У большинства пациентов (70,9%) имелась II рентгенологическая стадия ОА коленных суставов по Kellgren–Lawrence и только у 29,1% — III стадия. Среди коморбидных заболеваний чаще всего регистрировались: АГ (92,2%), ожирение (50,8%), СД 2-го типа (19,6%) и ишемическая болезнь сердца (ИБС, 14,5%).

Эффективность лечения оценивали по динамике интенсивности боли в коленном суставе при ходьбе по ВАШ, индекса WOMAC в целом, а также отдельных его параметров — уровня боли, скованности и ФН. Все пациенты до включения в исследование принимали различные НПВП в течение 1–3 мес, преимущественно мелоксикам (33%) и нимесулид (13,4%). Дополнительно учитывали оценку состояния здоровья по ВАШ и общую оценку эффективности лечения врачом и пациентом (значительное улучшение; улучшение; отсутствие эффекта и ухудшение). У всех больных при визитах 1–4 оценивали следующие лабораторные показатели: уровень глюкозы, мочевой кислоты и СРБ; выполняли УЗИ коленных суставов (визиты 1 и 4). В качестве показателей безопасности определяли частоту и характер НЯ, в том числе клинически значимых отклонений лабораторных параметров, развившихся за период наблюдения, их связь с исследуемым препаратом.

Для статистической обработки данных использовали программное обеспечение Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США). Статистический анализ проводили в популяции всех пациентов, подлежащих лечению (intention-to-treat — ИТТ-популяция), и в популяции пациентов, завершивших лечение в соответствии с протоколом (per protocol — РР-популяция). В ИТТ-популяцию включено 179 пациентов, в РР — 167. Результаты для ИТТ- и РР-популяций не различались, поэтому в дальнейшем приводятся данные анализа ИТТ-популяции.

Проведены анализ на нормальность распределения переменных с помощью тестов Колмогорова–Смирнова, Шапиро–Уилка и частотный анализ. Использованы методы описательной статистики с вычислением минимальных, максимальных и средних значений переменных, стандартных отклонений, медианы и интерквартильного размаха (Me [25-й; 75-й перцентили]), а также параметрические (t-тест Стьюдента) и непараметрические (тест Вилкоксона, χ^2) критерии. Для анализа отношений вероятностей в группах рассчитывали относительный риск и 95% доверитель-

ный интервал (ДИ). Для сравнения показателя в динамике использовали непараметрический дисперсионный анализ повторных измерений по Фридману. Различия считали значимыми при $p < 0,05$.

Результаты. Уже через 2 мес терапии ГПК у пациентов статистически значимо снизился болевой синдром в коленных суставах при ходьбе. Значимое уменьшение боли по сравнению с исходными данными отмечалось на протяжении последующих 10 мес наблюдения ($p < 0,05$). Так, боль в суставах при ходьбе по ВАШ в начале терапии составила 60 (50–69) мм, через 2 мес — 40 (27–53,5) мм. В следующие 4 мес зафиксировано незначительное нарастание интенсивности болевого синдрома относительно предыдущего визита — 42,5 (33–55) мм, но этот показатель оставался ниже, чем при визите 1. После завершения 2-го курса лечения препаратом (визит 4) боль в суставах при ходьбе по ВАШ составила 37 (25–45) мм (значимое снижение по сравнению с визитом 3; $p < 0,0001$). На момент финального визита 5 интенсивность боли не увеличилась, сохраняясь на уровне 35 (25–48) мм, отмечалась стабилизация состояния, и резуль-

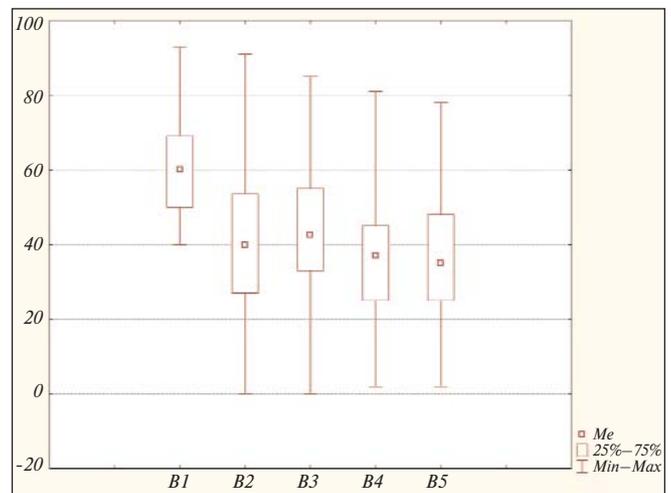


Рис. 1. Динамика интенсивности боли в коленных суставах на фоне лечения по ВАШ, мм. В — визит

Fig. 1. Dynamics of knee joint pain intensity during treatment according to VAS, mm. B — visit

таты были сопоставимы с таковыми при предыдущем визите (рис. 1). Эти данные свидетельствуют о хорошем и длительном симптоматическом эффекте ГПК.

При анализе боли, скованности, ФН по WOMAC и суммарного индекса WOMAC отмечалась идентичная картина: значимое снижение всех показателей в течение первых 2 мес с дальнейшим сохранением эффекта на протяжении последующего наблюдения. Так, оценка боли в начале исследования (визит 1) составила 229 (159–308) мм, при визите 2 — 134,5 (76–216) мм, при визите 3 — 154 (98–227) мм, при визите 4 — 114 (65–184) мм и при визите 5 — 112 (65–188) мм; скованности — соответственно 98 (60–124); 66 (30–92); 59 (27–94,5); 65,5 (42–99) и 50 (25–11) мм; ФН — соответственно 801 (541–1035); 518 (285,5–763,5); 571,5 (356–846); 480 (289–687) и 440 (258–684) мм; суммарный индекс WOMAC — соответственно 1130 (829–1436); 697,5 (401–1060); 790,5 (505–1164); 644 (386–954) и 596 (364–948) мм ($p < 0,05$). Полученные данные еще раз подтверждают высокую эффективность терапии ГПК (рис. 2–5).

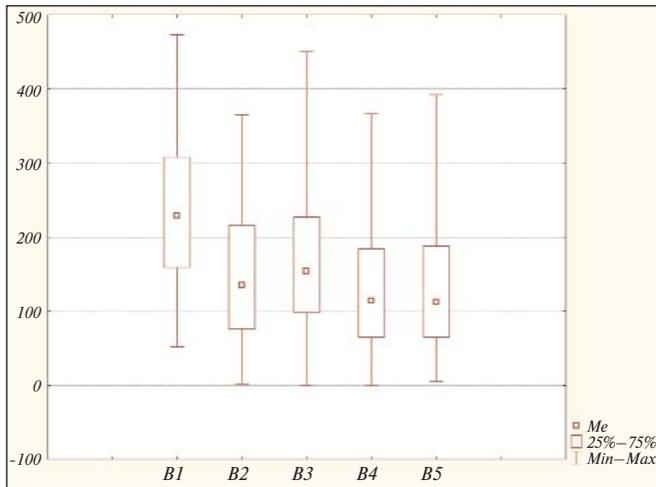


Рис. 2. Динамика боли по WOMAC, мм
Fig. 2. Dynamics of WOMAC pain, mm

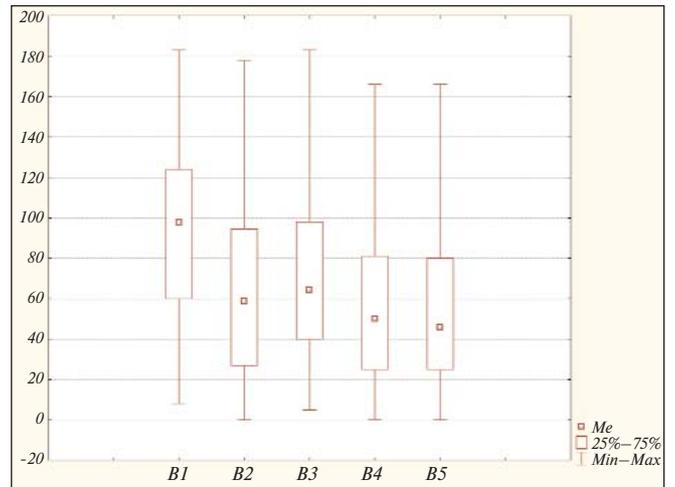


Рис. 3. Динамика скованности по WOMAC, мм
Fig. 3. Dynamics of WOMAC stiffness, mm

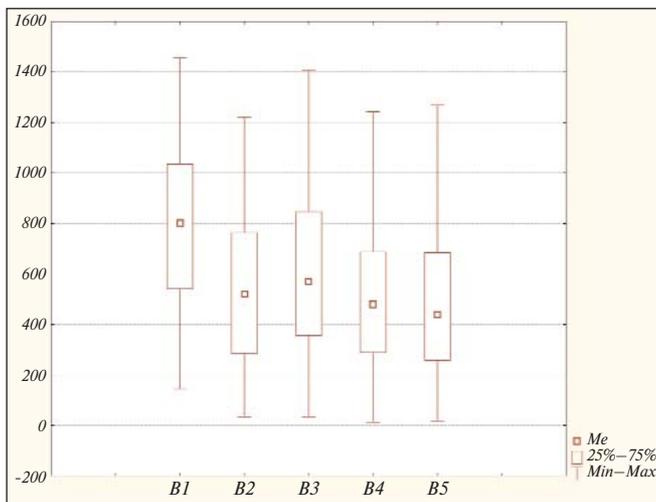


Рис. 4. Динамика ФН по WOMAC, мм
Fig. 4. Dynamics of WOMAC functional insufficiency, mm

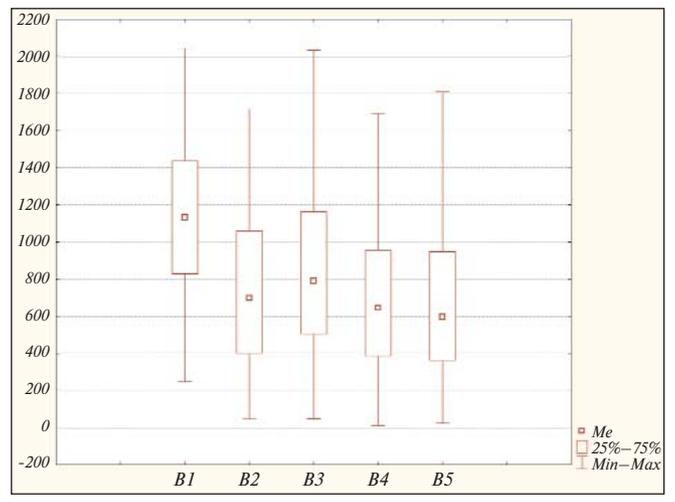


Рис. 5. Динамика суммарного индекса WOMAC, мм
Fig. 5. Dynamics of total WOMAC index, mm

Успешное применение ГПК подтверждается также улучшением общей оценки состояния здоровья по ВАШ (рис. 6): в начале исследования Ме составляла 50 (40–60) мм, в конце – 60 (44–70) мм ($p < 0,0001$).

При оценке эффективности лечения по мнению врача и пациента были получены выраженные положительные результаты: значительное улучшение и улучшение после завершения 1-го курса лечения отмечено у 83,1% пациентов, через 6 мес – у 65,5%, через 8 мес (после окончания 2-го курса) – у 85,1%, через 10 мес – у 79,8%. Ухудшение наблюдалось в единичных случаях (рис. 7).

Интересными оказались данные, отражающие динамику синовита (по данным УЗИ) и уровня высокочувствительного СРБ (вчСРБ), доказывающие противовоспалительный эффект препарата. Так, через 8 мес число больных с синовитом снизилось с 55,7 до 39,2% (отношение шансов 1,94; 95% ДИ 1,13–3,34; $p = 0,02$); значительно уменьшилась и толщина синовиальной оболочки: Ме в начале исследования составила 2,9 (2,3–3,5) мм, а в конце 2-го курса – 2,9 (2,3–3,1) мм ($p < 0,001$). С этими результатами согласуется и динамика уровня вчСРБ (рис. 8): статистически значимое снижение

которого по сравнению с исходными данными отмечалось на протяжении 10 мес наблюдения: визит 1 – 3,2 (1,3–6,2) мг/л, визит 2 – 2,8 (1,4–5,0) мг/л, визит 3 – 3,0 (1,2–5,0) мг/л, визит 4 – 2,6 (1,2–5,7) мг/л и визит 5 – 3,7 (3,0–5,2) мг/л.

Уровень мочевой кислоты (рис. 9) и глюкозы (рис. 10) на протяжении исследования статистически значимо не изменился ($p > 0,05$). Показатели мочевой кислоты при визите 1 составляли 317 (274–360) мкмоль/л, при визите 2 – 310 (272–350) мкмоль/л, при визите 3 – 316 (274–344,3) мкмоль/л, при визите 4 – 301 (260,8–338) мкмоль/л и при визите 5 – 298,5 (256–368) мкмоль/л; показатели глюкозы – соответственно $5,7 \pm 1,2$; $5,6 \pm 1,0$; $5,8 \pm 1,4$; $5,7 \pm 1,1$ и $5,7 \pm 1,2$ ммоль/л. Кроме того, в подгруппе пациентов без СД 2-го типа не отмечено клинически значимого повышения уровня глюкозы. Эти данные подчеркивают безопасность терапии ГПК и позволяют назначать препарат пациентам с СД.

НЯ были выявлены у 12 (6,7%) пациентов: у 8 они отнесены к категории не связанных с исследуемым препаратом (в большинстве случаев наблюдалась острая респираторная вирусная инфекция), у 1 – к связанным с исследуемым препаратом (кожная аллергическая реакция на введение препа-

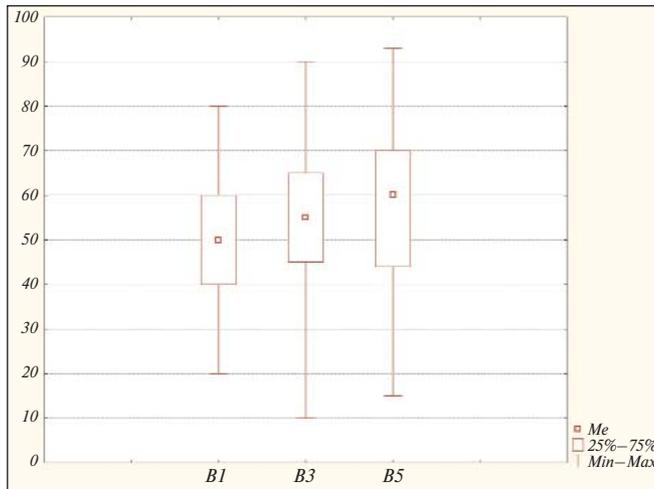


Рис. 6. Динамика общей оценки состояния здоровья по ВАШ, мм
Fig. 6. Dynamics of overall health assessment according to VAS, mm

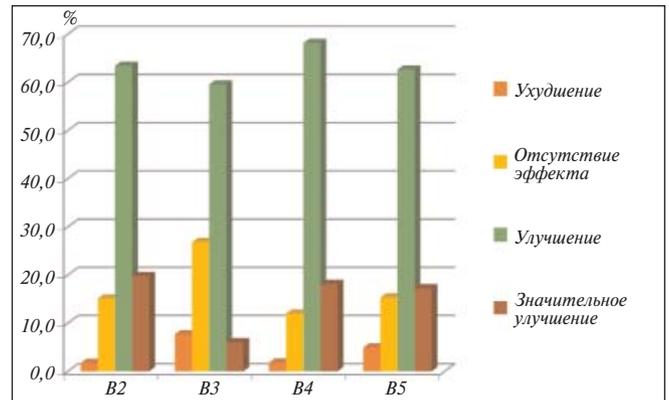


Рис. 7. Оценка эффективности терапии по мнению врача и пациента
Fig. 7. Evaluation of therapy efficiency, as judged by a physician and a patient

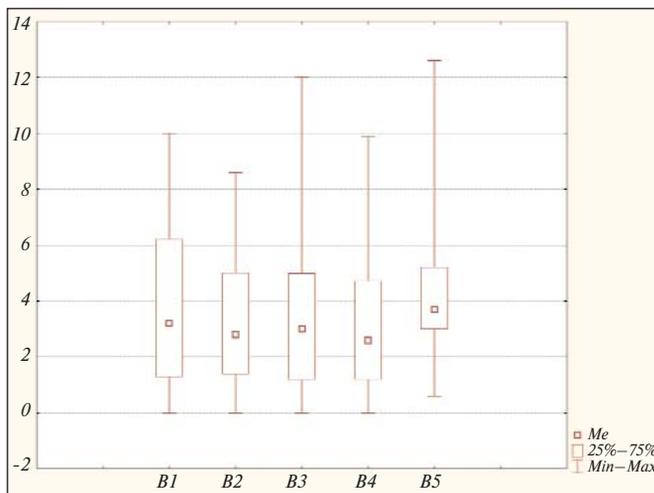


Рис. 8. Динамика уровня вчСРБ, мг/л
Fig. 8. Time course of changes in hsCRP level, mg/l

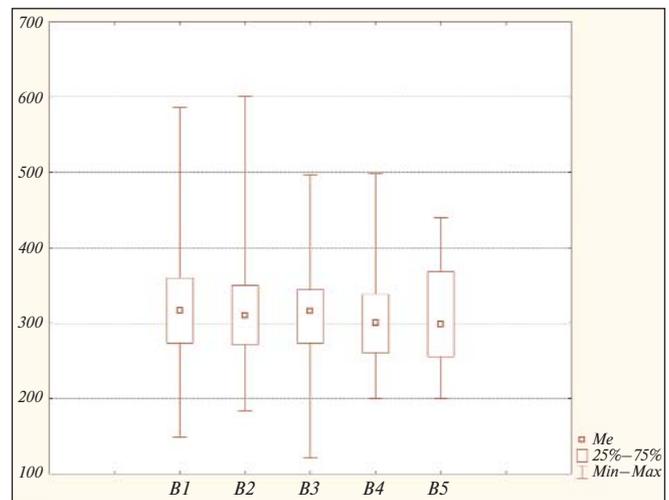


Рис. 9. Динамика уровня мочевой кислоты, мкмоль/л
Fig. 9. Time course of changes in uric acid level, μmol/l

рата), у 2 – возможно связанным с исследуемым препаратом (головокружение) и еще у 1 – к маловероятно связанным (диспепсия с диареей).

Таким образом, данные 10-месячного многоцентрового исследования показали, что ГПК позитивно влияет на все клинические симптомы ОА: эффективно уменьшает болевой синдром, проявления синовита и скованность, улучшает функциональное состояние суставов и оценку состояния здоровья. Препарат характеризуется хорошим профилем безопасности, быстрым развитием симптоматического эффекта и стойким последствием (в течение 2–4 мес после окончания терапии).

Обсуждение. В последние годы подтверждено, что ОА ассоциируется с увеличением риска смертности [11]. Возможно, это объясняется длительным болевым синдромом и высокой коморбидностью, а также низкоинтенсивным хроническим (low grade) воспалением, лежащим в основе развития ОА [12]. Так, у пациентов с ОА по сравнению с лицами без ОА значительно чаще встречаются АГ, ИБС, ожирение, метаболический синдром, СД, боль в спине, депрессия и другие заболевания, которые ухудшают течение и прогноз

ОА и ограничивают назначение некоторых лекарственных средств. Например, части у больных не рекомендовано использовать НПВП из-за высокого риска развития почечных и сердечно-сосудистых осложнений, а также внутрисуставные введения ГК из-за гипергликемии, АГ и т. д. Действительно, нерациональное назначение терапии ОА на фоне коморбидности без учета особенностей взаимодействия лекарственных препаратов приводит к резкому увеличению случаев НЯ и усугублению течения всех заболеваний. В этом плане наиболее выигрышно выглядят SYSADOA, которые отличаются высокой безопасностью. Одним из представителей этой группы является ГПК.

Имеется достаточно работ, подтверждающих не только хорошую безопасность, но и значимый терапевтический потенциал ГПК. Еще в 1970 г. E. Adler и соавт. [13] провели 12-месячное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование эффективности препарата ГПК при ОА коленных суставов. Было показано, что улучшение состояния в группе ГПК (n=55) отмечалось значительно чаще, чем в группе плацебо (n=51): соответственно в 64 и 29% случаев (p<0,05). В трехлетнем исследовании (n=50) G. Katona [14]

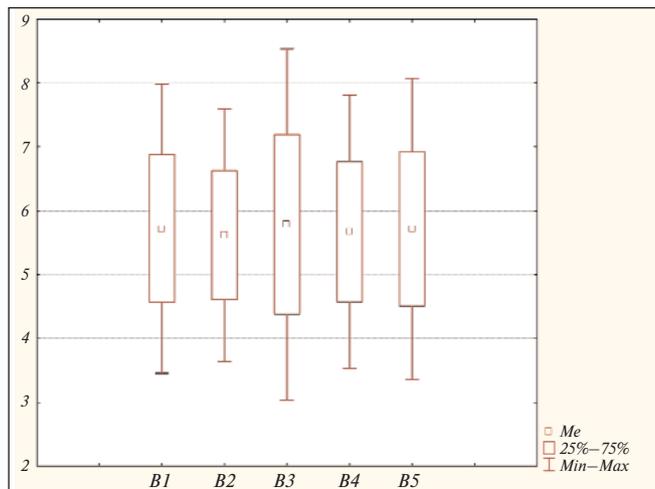


Рис. 10. Динамика уровня глюкозы, ммоль/л
Fig. 10. Time course of changes in glucose level, mmole/l

подтвержден симптоматический эффект препарата — значимое уменьшение боли в коленных суставах при ходьбе и в покое, а также длительности скованности. Кроме того, отмечено, что при приеме ГПК замедляется прогрессирование заболевания. Через 2 года были опубликованы результаты 2-летнего двойного слепого плацебо-контролируемого исследования R.J. Gramajo и соавт. [15], в котором изучалась эффективность ГПК у 32 больных ОА коленных и 30 больных ОА тазобедренных суставов. В обеих подгруппах установлено преимущество ГПК перед плацебо. Так, при ОА коленных суставов определялось статистически значимое уменьшение не только выраженности боли в ночные (в начале терапии — $2,8 \pm 1,8$ см и в конце — $0,8 \pm 0,8$ см против $3,3 \pm 1,9$ и $2,2 \pm 1,7$ см) и в дневные (соответственно $5,2 \pm 1,6$ и $1,3 \pm 1,3$ см против $5,2 \pm 1,3$ и $3 \pm 1,9$ см) часы, но и количества пациентов с синовитом (соответственно 54 и 0% против 63 и 47%; $p < 0,05$).

В Научно-исследовательском институте ревматологии в конце 90-х годов было проведено 5-летнее открытое проспективное исследование эффективности и безопасности ГПК у пациентов с ОА коленных суставов II–III стадии по Kellgren–Lawrence [16]. В основную группу было включено 80 пациентов, получивших 10 курсов лечения ГПК (за 5 лет), контрольную группу составили 20 больных. В группе активной терапии отмечены значимое улучшение индекса Лекена, функции сустава, а также снижение боли в ночное время и при ходьбе по сравнению с группой контроля.

Результаты нашего исследования согласуются с данными ранее опубликованных работ, в которых показаны высокая эффективность и безопасность ГПК при лечении больных ОА коленных суставов с коморбидностью — статистически значимое уменьшение боли, скованности, улучшение функции суставов и оценки состояния здоровья. Отмечен стойкий и продолжительный эффект ГПК в течение как минимум 2–4 мес после завершения терапии (сохранение положительной динамики состояния пациентов — стабилизация значений боли, индекса WOMAC). Существенным итогом исследования явилось подтверждение противовоспалительного действия препарата, которое выразилось в значимом снижении уровня СРБ и существенном (почти в 2 раза)

уменьшение числа пациентов с синовитом коленных суставов по данным УЗИ ($p < 0,05$). Не менее важным результатом работы можно считать отсутствие влияния терапии на дестабилизацию коморбидной патологии и показатели углеводного обмена.

Безопасность и эффективность ГПК, сроки наступления обезболивания у пациентов с ОА коленных суставов и коморбидными заболеваниями была оценена в работе А.В. Наумова и соавт. [17]. В среднем у одного пациента с ОА ($n=50$) наблюдалось $2,7 \pm 1,2$ сопутствующих заболеваний, среди которых чаще всего встречались АГ (62%), ожирение (50%), патология щитовидной железы (30%), СД (8%), ИБС (6%) и цереброваскулярные нарушения (6%); индекс коморбидности Чарлсона составил $1,65 \pm 0,92$. Выявлено значительное уменьшение боли и нарушения функции суставов. Авторы наблюдали и быстрое анальгетическое действие препарата, которое развивалось в среднем через 25,5 дня после начала лечения. Кроме того, было установлено снижение системной воспалительной активности — концентрация СРБ к 50-му дню снизилась на 54% по сравнению с исходным значением. Важно, что на фоне лечения ГПК не зарегистрировано сердечно-сосудистых катастроф, пациентам с АГ не требовалось изменения доз гипотензивных препаратов, а у больных с СД 2-го типа на протяжении всего наблюдения не возникала потребность в усилении сахароснижающей терапии. Эти результаты аналогичны полученным в нашей работе.

Высокий анальгетический потенциал ГПК продемонстрирован в исследовании ПРИМУЛА [18], в котором изучалась возможность применения этого препарата у больных ОА, испытывающих боль, несмотря на лечение пероральными SYSADOA и НПВП на регулярной основе. Через 3 мес после начала терапии зафиксированы существенное снижение интенсивности боли (по ВАШ, на $36,9 \pm 16,9\%$) и улучшение функции суставов (WOMAC функция, на $30,6 \pm 18,4\%$). Как и в настоящей работе, отмечено уменьшение количества пациентов с синовитом коленных суставов с 38,5 до 13,5%. Сделан вывод о том, что ГПК является средством выбора при лечении ОА, в том числе у лиц с тяжелым течением и неэффективностью пероральных SYSADOA.

Недавно опубликованы результаты наблюдательного неинтервенционного многоцентрового исследования ГЛАДИОЛУС [19], которое включало 2955 больных (возраст $61,4 \pm 11,8$ года, 75,4% женщин) с ОА коленного/тазобедренного сустава или генерализованным ОА и предшествующей неэффективностью пероральных SYSADOA, умеренной/выраженной болью и необходимостью регулярного приема НПВП. На фоне одного курса терапии отмечено снижение интенсивности боли в покое с 4 (3–5) до 1 (0–2) балла, при движении — с 6 (5–7) до 2 (1–3) баллов, выраженности функциональных нарушений с 5 (4–6) до 1 (0–3) балла. Более чем у 50% пациентов зарегистрирован положительный ответ ($\geq 50\%$) на терапию (уменьшение болевого синдрома и улучшение функции).

Важно отметить, что ГПК хорошо переносится и редко вызывает НЯ. В нашей работе НЯ зарегистрированы у 12 (6,7%) пациентов и только в единичных случаях (1,7%) были связаны с приемом препарата, эти НЯ не относились к жизнеугрожающим и не требовали дополнительной терапии. Полученные нами результаты согласуются с данными литературы [14, 15, 18, 19]. Как указано производителем

препарата, частота НЯ, в основном локальных, не превышает 3–4 случаев на 100 тыс. пациентов в год [20].

Заключение. Наличие сопутствующей патологии, прежде всего болезней сердечно-сосудистой системы, СД, существенно затрудняет ведение больных ОА. Применение в этой ситуации ГПК может быть приемлемым решением проблемы контроля основных симптомов ОА у пациентов,

имеющих серьезную коморбидную патологию. Данные настоящего исследования подтверждают хорошее лечебное действие и безопасность ГПК у больных ОА коленных суставов с наличием АГ и/или СД 2-го типа. Продемонстрирован быстрый анальгетический и противовоспалительный эффект препарата, его позитивное влияние на все клинические проявления ОА.

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

1. Strauss WL Jr, Cave AJE. Pathology and the posture of Neanderthal man. *Q Rev Biol.* 1957 Dec;32(4):348-63. doi: 10.1086/401979.
2. Heberden W. Commentaries on the History and Cure of Diseases. London: T. Payne; 1802.
3. Sandifort E. Museum Anatomicum Academiae Lugduno-Batavae. Vol. 2. Leiden: University of Leiden; 1793. Table LXIV.
4. Haygarth J. A clinical history of the nodosity of the joints. London: Gadell and Davies; 1805.
5. Brodie BC. Pathological and Surgical Observations on the Diseases of the Joints. 2nd ed. London: Longman, Hurst, Rees, Orne and Brown; 1822.
6. Garrod AE. A Treatise of Rheumatism and Rheumatoid Arthritis. London: Griffin; 1890.
7. Willy C, Schneider P, Engelhardt M, et al. Richard von Volkmann: surgeon and Renaissance man. *Clin Orthop Relat Res.* 2008 Feb;466(2):500-6. doi: 10.1007/s11999-007-0007-4. Epub 2008 Jan 10.
8. Forsbrook WH. A Dissertation on Osteoarthritis. London: H.K. Lewis; 1893.
9. 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
10. Лида АМ, Алексеева ЛИ, Таскина ЕА. Современные подходы к терапии остеоартрита с учетом обновленных международных рекомендаций. Русский медицинский журнал. Медицинское обозрение. 2019;3(11-2):48-52. [Lila AM, Alekseeva LI, Taskina EA. Modern approaches to the treatment of osteoarthritis based on the updated international recommendations. *Meditinskoe obozrenie.* 2019; 3(11-2):48-52. (In Russ.)].
11. Veronese N, Cereda E, Maggi S, et al. Osteoarthritis and mortality: A prospective cohort study and systematic review with meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum.* 2016 Oct;46(2):160-7. doi: 10.1016/j.semarthrit.2016.04.002.
12. Kovari E, Kaposi A, Bekes G, et al. Comorbidity clusters in generalized osteoarthritis among female patients: A cross-sectional study. *Semin Arthritis Rheum.* 2019 Sep 9. pii: S0049-0172(19)30233-1. doi: 10.1016/j.semarthrit.2019.09.001.
13. Adler E, Wolf E, Taustein I. A double blind trial with cartilage and bone marrow extract in degenerative gonarthrosis. *Acta Rheumatol Scand.* 1970;16(1):6-11.
14. Katona G. A clinical trial of glycosaminoglycan-peptide complex (Rumalon) in patients with osteoarthritis of the knee. *Curr Med Res Opin.* 1987;10(9):625-33. doi: 10.1185/03007998709112416.
15. Gramajo RJ, Cutroneo EJ, Fernandez DE, et al. A single-blind, placebo-controlled study of glycosaminoglycan-peptide complex (Rumalon) in patients with osteoarthritis of the hip or knee. *Curr Med Res Opin.* 1989; 11(6): 366-73. doi: 10.1185/03007998909110137.
16. Алексеева ЛИ, Карякин АН, Смирнов АВ, Беневоленская ЛИ. Применение Румалона при гонартрозе. Терапевтический архив. 1997;(5):64-6. [Alekseeva LI, Karyakin AN, Smirnov AV, Benevolenskaya LI. Use of Rumalon in gonarthrosis. *Terapevticheskii arkhiv.* 1997;(5):64-6. (In Russ.)].
17. Наумов АВ, Ткачева ОН, Котовская ЮВ, Ховасова НО. Эффективность и безопасность гликозаминогликанпептидного комплекса в терапии обострений хронической боли при остеоартрите коленных суставов у коморбидных больных (результаты наблюдательной программы ДАРТС). Лечащий врач. 2018;(7):2-7. [Naumov AV, Tkacheva ON, Kotovskaya YuV, Khovasova NO. Efficacy and safety of the glycosaminoglycanopeptide complex in the treatment of exacerbations of chronic pain in knee osteoarthritis in comorbid patients (results of DARTS observation program). *Lechashchii vrach.* 2018;(7):2-7. (In Russ.)].
18. Каратеев АЕ, Алексеева ЛИ, Лида АМ и др. Оценка эффективности и безопасности гликозаминогликан-пептидного комплекса при лечении остеоартрита коленного сустава у больных с предшествующей неэффективностью пероральных медленно действующих противовоспалительных препаратов (многоцентровое открытое исследование ПРИМУЛА: Применение Румалона® при Исходно Малом Успехе в Лечении остеоАртрита). Научно-практическая ревматология. 2018; 56(1):22-7. [Karateev AE, Alekseeva LI, Lila AM, et al. Evaluation of the efficacy and safety of a glycosaminoglycan-peptide complex in the treatment of knee osteoarthritis in patients with previous inefficiency of slow-release oral anti-inflammatory drugs (the multicenter open-label study PRIMULA: use of Rumalon® with initially small success in the treatment of osteoarthritis). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya.* 2018;56(1):22-7. (In Russ.)].
19. Алексеева ЛИ, Каратеев АЕ, Погожева ЕЮ и др. Оценка эффективности и безопасности инъекционной формы гликозаминогликан-пептидного комплекса у пациентов с остеоартритом: многоцентровое наблюдательное исследование ГЛАДИОЛУС (ГПК при Лечении остеоАртрита: Динамическое Исследование Обезболивания и Локального Уменьшения Симптомов). Современная ревматология. 2020;14(2):76–83. [Alekseeva LI, Karateev AE, Pogozheva EYu, et al. Evaluation of the efficacy and safety of injectable glycosaminoglycan-peptide complex (GPC) in patients with osteoarthritis: a multicenter observational study GLADIOLUS (GPC in the treatment of osteoarthritis: a follow-up study of pain relief and local symptom reduction). *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal.* 2020;14(2): 76–83. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2020-2-76-83.
20. Schacht E, Roetz R. Answer: Nephrotic syndrome after injections of bovine cartilage and marrow extract. *Lancet.* 1989 Apr 29; 1(8644):963. doi: 10.1016/s0140-6736(89)92547-6.

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
20.10.2020/28.11.2020/30.11.2020

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Исследование выполнено в рамках научной темы № НИОКТР АААА-А19-119021190150-6 «Разработка методов комплексной терапии заболеваний костно-мышечной системы».

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

The investigation has been conducted within the framework of scientific topic № R&D АААА-А19-119021190150-6 «Development of combination treatment options for musculoskeletal system diseases».

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

Алексеева Л.И. <https://orcid.org/0000-0001-7017-0898>
Таскина Е.А. <https://orcid.org/0000-0001-8218-3223>
Кашеварова Н.Г. <https://orcid.org/0000-0001-8732-2720>
Шарапова Е.П. <https://orcid.org/0000-0003-4242-8278>
Стребкова Е.А. <https://orcid.org/0000-0001-8130-5081>
Аникин С.Г. <https://orcid.org/0000-0001-5643-3196>
Чичасова Н.В. <https://orcid.org/0000-0001-8051-8659>
Раскина Т.А. <https://orcid.org/0000-0002-5804-4298>
Зонова Е.В. <https://orcid.org/0000-0002-0228-9085>
Шмидт Е.И. <https://orcid.org/0000-0001-8814-9704>
Лиля В.А. <https://orcid.org/0000-0001-5006-3358>
Шестерня П.А. <https://orcid.org/0000-0001-8652-1410>
Лиля А.М. <https://orcid.org/0000-0002-6068-3080>

Оценка эффективности и безопасности биоактивного концентрата мелкой морской рыбы у пациентов старческого возраста с остеоартритом коленных суставов

Усова Е.В., Аверкиева Ю.В., Летаева М.В., Малышенко О.С.,
Королева М.В., Раскина Т.А.

ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России, Кемерово
Россия, 650056, Кемерово, ул. Ворошилова, 22а

Цель исследования — оценка эффективности и безопасности препарата Алфлутоп (биоактивный концентрат мелкой морской рыбы) у пациентов 75 лет и старше с остеоартритом (ОА) коленных суставов.

Пациенты и методы. В исследование включено 38 больных в возрасте 75 лет и старше с ОА коленных суставов (по критериям American College of Rheumatology — ACR, 1986 г.), II–III стадии по Kellgren–Lawrence, с болью ≥ 40 мм по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), нуждающихся в постоянном приеме нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). Все пациенты получали Алфлутоп по стандартной схеме: 1 мл внутримышечно ежедневно № 20. Оценивали динамику боли при движении по шкале ВАШ, индексу WOMAC, опроснику EQ-5D. У всех пациентов определяли коморбидность по индексу Чарлсона, полипрагмазию и безопасность терапии. Длительность исследования составила 8 нед.

Результаты и обсуждение. К 21-му дню терапии Алфлутопом установлено статистически значимое снижение боли, скованности, функциональной недостаточности по индексу WOMAC ($p < 0,001$) и улучшение качества жизни по опроснику EQ-5D ($p < 0,001$), к 56-му дню — уменьшение количества дней приема НПВП ($p = 0,005$).

Полученные данные свидетельствуют о высоком уровне коморбидности у большинства пациентов (94,7%). Среднее количество препаратов, принимаемых пациентами, составило $5,0 \pm 1,5$, что указывает на наличие полипрагмазии. Серьезных и тяжелых нежелательных явлений не зарегистрировано.

Заключение. Результаты исследования показали статистически значимую эффективность и безопасность Алфлутопа у пациентов старшей возрастной группы с ОА коленных суставов.

Ключевые слова: остеоартрит; старшая возрастная группа; Алфлутоп; эффективность; безопасность.

Контакты: Екатерина Владимировна Усова; usova.ekaterina.93@mail.ru

Для ссылки: Усова ЕВ, Аверкиева ЮВ, Летаева МВ и др. Оценка эффективности и безопасности биоактивного концентрата мелкой морской рыбы у пациентов старческого возраста с остеоартритом коленных суставов. Современная ревматология. 2021;15(1):60–65. DOI: 10.14412/1996-7012-2021-1-60-65

Evaluation of the efficacy and safety of bioactive concentrate from small sea fish in elderly patients with knee osteoarthritis

Usova E.V., Averkieva Yu.V., Letaeva M.V., Malyschenko O.S., Koroleva M.V., Raskina T.A.

*Kemerovo State Medical University, Ministry of Health of Russia, Kemerovo;
22a, Voroshilov St., Kemerovo 650056, Russia*

Objective: to evaluate the efficacy and safety of Alflutop (the bioactive concentrate from small sea fish) in patients aged 75 years and older with knee osteoarthritis (OA).

Patients and methods. The investigation enrolled 38 patients aged 75 years and older with knee OA (according to the American College of Rheumatology (ACR) criteria, 1986), Kellgren–Lawrence grades II–III, ≥ 40 mm pain visual analogue scale (VAS), who required continuous non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID) use. All the patients received Alflutop in the standard regimen: a 1-ml intramuscular injection daily for 20 days. The dynamics of pain during movement was assessed using the VAS scale, the WOMAC, and the EQ-5D questionnaire. Comorbidity was determined according to the Charlson comorbidity index, polypharmacy, and the safety of therapy in all the patients. The investigation duration was 8 weeks.

Results and discussion. On day 21 of Alflutop therapy, there was a statistically significant reduction in pain, stiffness, and functional insufficiency according to the WOMAC index ($p < 0.001$) and improvements in quality of life as shown by the EQ-5D questionnaire ($p < 0.001$); on day 56, the number of NSAID intake days decreased ($p = 0.005$).

The findings suggest that there is a high level of comorbidity in the majority (94.7%) of patients. The mean number of drugs taken was 5.0 ± 1.5 , which indicates the presence of polypharmacy. No serious or severe adverse events were recorded.

Conclusion. The results of the investigation showed the statistically significant efficacy and safety of Alflutop in patients with knee OA in the elderly group.

Keywords: osteoarthritis; elderly group; Alflutop; efficacy; safety.

Contact: Ekaterina Vladimirovna Usova; usova.ekaterina.93@mail.ru

For reference: Usova EV, Averkieva YuV, Letaeva MV, et al. Evaluation of the efficacy and safety of bioactive concentrate from small sea fish in elderly patients with knee osteoarthritis. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2021;15(1):60–65. DOI: 10.14412/1996-7012-2021-1-60-65

Постарение населения – закономерный процесс, связанный со снижением смертности и рождаемости. В докладе ООН, посвященном анализу изменений возрастной структуры населения, отмечается, что в 2015 г. 20% населения Земли составляли лица 60 лет и старше. Предполагается, что к 2025 г. этот показатель увеличится до 24%, а к 2050 г. – до одной трети [1].

Демографическое старение ставит новые вопросы перед клиницистами, регуляторными органами и социальными службам. Одной из важных медицинских задач является адекватное лечение пациентов старшей возрастной группы.

Остеоартрит (ОА) – наиболее распространенное ревматическое заболевание у лиц пожилого и старческого возраста. По данным исследования Global Burden of Disease Study, опубликованного в журнале *Lancet* в 2018 г., ОА страдают более 300 млн человек в 195 странах [2]. В России максимальная общая заболеваемость ОА среди лиц пенсионного возраста составила 70,4 на 1000 населения соответствующего возраста, что более чем в 3,8 раза превышает аналогичный показатель среди населения трудоспособного возраста [3]. Каждый год диагноз ОА впервые устанавливается более чем 600 тыс. пациентам, но и эти данные не отражают его истинной распространенности, поскольку не все больные обращаются за помощью в лечебные учреждения [4]. Распространенность ОА коленных суставов, как и другой локализации, различается в зависимости от изучаемой популяции и выбранного эпидемиологического метода. Так, частота ОА коленных суставов колеблется от 2,0 до 42,4% в зависимости от использованных для диагностики клинических критериев [5].

Главной причиной снижения качества жизни (КЖ) в пожилом и старческом возрасте является хронический болевой синдром – основной клинический критерий ОА. Результаты исследования S. Nana и соавт. [6] свидетельствуют о том, что у лиц старше 60 лет боль при ОА характеризуется большей интенсивностью и продолжительностью, а также статистически более значимым снижением физической активности, чем у лиц молодого возраста. В работе R.J. Cleveland и соавт. [7] показано, что устранение функциональных ограничений и боли при ОА потенциально может снизить риск общей смертности, который может быть увеличен у этих пациентов до 1,6 раза.

Установлено, что больные ОА имеют значительно более высокий риск развития коморбидных заболеваний, чем пациенты, не страдающие ОА. Как правило, при ОА одновременно выявляется 5–6 заболеваний [8]. По данным метаанализа, проведенного S. Swain и соавт. [9], коморбидность у больных ОА составила 67% (95% доверительный интервал, ДИ 57–74) против 56% (95% ДИ 44–68) у лиц без ОА. Самыми частыми коморбидными заболеваниями при ОА были инсульт (отношение шансов, ОШ 2,61; 95% ДИ 2,13–3,21), язвенная болезнь желудка (ОШ 2,36; 95% ДИ 1,71–3,27) и метаболический синдром (ОШ 1,94; 95% ДИ 1,21–3,12).

Важнейшей проблемой фармакотерапии ОА у больных пожилого и старческого возраста является полипрагмазия – применение ≥ 5 лекарственных средств [10].

В соответствии с рекомендациями ESCEO (European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis) 2019 г. для лечения ОА применяют две основные группы лекарственных препаратов: симптом-модифицирующие средства быстрого действия, к которым относятся различные анальгетики, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), глюкокортикоиды (ГК, внутрисуставно), трансдермальные лекарственные системы, и симптом-модифицирующие средства замедленного действия – SYSADOA (Symptomatic Slow Acting Drugs for Osteoarthritis) [11]. SYSADOA сочетают в себе обезболивающее и структурно-модифицирующее действие, при этом их важным преимуществом по сравнению с НПВП и локальными инъекциями ГК являются хорошая переносимость и возможность использования у больных с коморбидными заболеваниями.

Одним из препаратов, которые успешно применяются в ревматологической практике уже более 20 лет, является Алфлутоп, представляющий собой биоактивный концентрат из четырех видов мелкой морской рыбы. Механизм его действия заключается в подавлении продукции ряда провоспалительных медиаторов, в частности интерлейкина (ИЛ) 6, ИЛ8 и ИЛ1 β , матриксных металлопротеиназ 13 и 3, ADAMTS4, ингибировании ангиогенеза, связанного с продукцией сосудистого эндотелиального фактора роста, а также в стимуляции хондрогенеза посредством влияния на внеклеточное высвобождение тканевого фактора роста β и экспрессию гена SOX9 [12]. Помимо этого, препарат обладает и антиоксидантным эффектом за счет увеличения активности каталазы и уменьшения уровня внутриклеточного супероксид аниона/пероксид водорода [13]. Алфлутоп широко используется для лечения ОА различной локализации и остеохондроза, имеет убедительную доказательную базу, включающую двойные слепые рандомизированные клинические исследования, подтвердившие его безопасность, а также анальгетическое, противовоспалительное и структурно-модифицирующее действие, в том числе у лиц пожилого возраста [14].

Цель исследования – оценка эффективности и безопасности применения Алфлутопа у пациентов 75 лет и старше с ОА коленных суставов.

Пациенты и методы. Работа проведена на клинической базе ГАУЗ «Кузбасский клинический госпиталь для ветеранов войн». Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет», выполнено в соответствии с требованиями Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации об этических принципах проведения медицинских исследований с участием человека в качестве субъекта (с изменениями от 2013 г.). Все пациенты до начала исследования подписали информированное согласие на участие в нем.

Длительность исследования составила 8 нед, число визитов (В) – 3: В1 – 1-й день (визит включения в исследование и начала терапии); В2 – 21-й день и В3 – 56-й день (через 8 нед после начала терапии).

Критерии включения: подписанное информированное согласие на участие в исследовании; мужчины и женщины в возрасте 75 лет и старше с ОА коленных суставов по критериям ACR (American College of Rheumatology) 1986 г.; боль в коленных суставах ≥ 40 мм по визуальной аналоговой шкале (ВАШ); II или III рентгенологическая стадия гонартроза по Kellgren–Lawrence; потребность в приеме НПВП в стабильной дозе ≥ 30 дней в предшествующие 3 мес.

Критерии невключения: непереносимость Алфлутопа, аллергия на морепродукты, остеонекроз суставных поверхностей, внутрисуставное введение любых препаратов в течение предшествующих 6 нед, терапия SYSADOA (прием менее чем за 3 мес до начала исследования), травмы и (или) операции на коленных суставах в анамнезе.

В исследование включено 38 больных с установленным диагнозом ОА. Медиана (Ме) возраста пациентов составила 78,8 [76,8; 80,3] года.

Общая характеристика участников исследования представлена в табл. 1.

Все пациенты получали Алфлутоп по стандартной схеме: 1 мл внутримышечно ежедневно в течение 20 дней.

Эффективность терапии оценивалась во время всех визитов с помощью индекса WOMAC, позволяющего пациенту самостоятельно указать выраженность симптомов ОА (боль, скованность, функциональная активность) с использованием ВАШ.

Ответом на проводимую терапию считали уменьшение боли по ВАШ на $\geq 20\%$ по сравнению с ее исходным уровнем.

Для оценки КЖ пациентов был использован опросник EQ-5D. Результаты ответов представлены в виде «индекса здоровья» EQ-5D-utility и ВАШ, так называемого термометра здоровья. Оценивалось минимальное клинически значимое изменение индекса EQ-5D до и после лечения: $< 0,10$ балла – нет эффекта, $0,10–0,24$ балла – минимальный, $0,24–0,31$ балла – удовлетворительный и $\geq 0,31$ балла – выраженный эффект.

Влияние сопутствующей патологии на отдаленный прогноз оценивалось с помощью индекса коморбидности Чарлсона. Этот индекс представляет собой балльную оценку (от 0 до 40) наличия определенных сопутствующих заболеваний и используется для прогноза 10-летней летальности, которая при отсутствии коморбидности составляет 12%, при 1–2 баллах – 26%, 3–4 баллах – 52%, ≥ 5 баллах – 85%.

Оценка полипрагмазии (количества используемых лекарственных

Таблица 1. Исходная клиническая характеристика пациентов с ОА (n=38)
Table 1. Initial clinical characteristics of OA patients (n=38)

Показатель	Значение
Мужчины, n (%)	14 (36,8)
Женщины, n (%)	24 (63,2)
Возраст, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	78,8 [76,8; 80,3]
Рентгенологическая стадия по Kellgren–Lawrence, n (%):	
II	24 (63,2)
III	14 (36,8)
Продолжительность ОА, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	6,0 [4,0; 11,3]

средств) проводилась с помощью анкетирования пациентов.

Для определения безопасности терапии Алфлутопом оценивали все нежелательные явления (НЯ).

Статистический анализ осуществляли с помощью программного пакета Statistica версии 6.1.478.0 для Windows (StatSoft Inc., США). Полученные результаты были обработаны непараметрическими и параметрическими методами. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты. На фоне приема Алфлутопа у подавляющего большинства больных наблюдалось существенное ($\geq 20\%$) уменьшение боли в коленных суставах по ВАШ: к В2 – у 26 (68,4%) и к В3 – у 28 (73,7%).

При анализе динамики изменения интенсивности боли, скованности и функциональной недостаточности по WOMAC выявлено статистически значимое снижение всех изучаемых показателей. Терапия Алфлутопом привела к выраженному уменьшению боли по WOMAC у большинства пациентов (рис. 1). Так, уровень боли ко времени В1 составил $215,0 \pm 10,7$ мм, к В2 – $104,0 \pm 4,19$ мм и к В3 – $104,0 \pm 4,01$ мм ($p < 0,001$). Аналогичные изменения претерпели показатели скованности по WOMAC: В1 – $86,6 \pm 3,29$ мм, В2 – $43,7 \pm 1,83$ мм и В3 – $37,3 \pm 1,69$ мм ($p < 0,001$). Уменьшение функциональных нарушений по WOMAC также отмечалось на протяжении всего наблюдения: В1 – $824 \pm 25,9$ мм, В2 – $500 \pm 49,6$ мм и В3 – $471 \pm 47,6$ мм ($p < 0,001$).

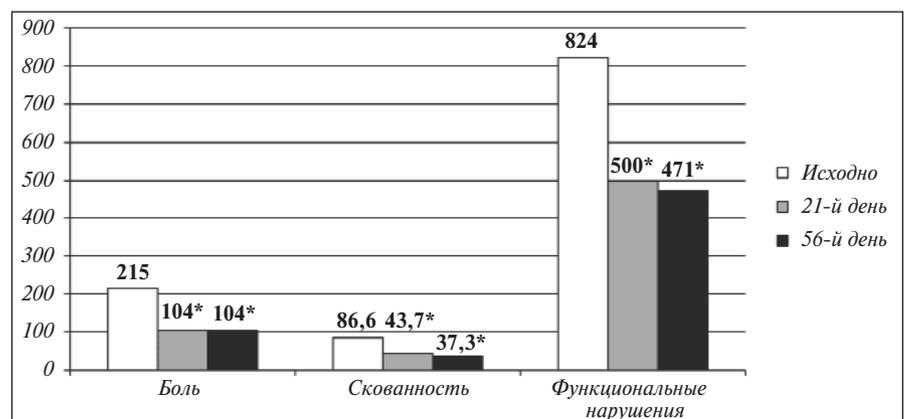


Рис. 1. Динамика показателей индекса WOMAC у больных ОА исходно и через 21 и 56 дней терапии, мм. Здесь и на рис. 2, 3: * – $p < 0,001$ по сравнению с исходным уровнем

Fig. 1. Changes in WOMAC scores (mm) in patients with OA at baseline, 21, and 56 of therapy. Here and in Figs 2, 3: * $p < 0.001$ compared to the baseline level

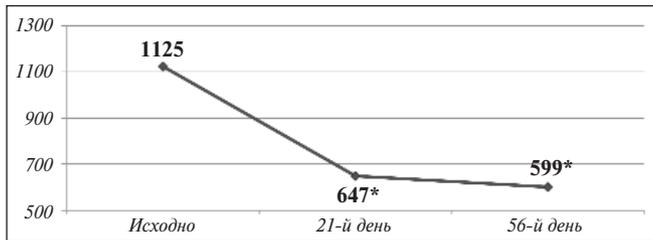


Рис. 2. Динамика суммарного индекса WOMAC у больных ОА исходно и через 21 и 56 дней терапии, мм

Fig. 2. Changes in the total WOMAC scores (mm) in patients with OA at baseline, 21, and 56 of therapy

Выявлено статистически значимое снижение суммарного индекса WOMAC (рис. 2) по сравнению с исходными показателями: В1 – 1125±135,0 мм, В2 – 647±229,0 мм и В3 – 599,0±50,6 мм (p≤0,001).

Улучшение самочувствия больных привело к существенному уменьшению потребности в НПВП. Исходно все участники исследования использовали препараты этой группы, к 21-му дню отказались от приема НПВП 12 (31,6%), к 56-му – 18 (47,4%) больных. Через 8 нед после начала терапии было достигнуто статистически значимое уменьшение числа дней приема НПВП до 5 [0; 10] в месяц по сравнению с 14 [7; 15] днями на момент включения в исследование (p=0,005).

При каждом визите у всех больных ОА оценивалось КЖ. При заполнении опросника EQ-5D во время В1 проблемы со здоровьем той или иной степени отметили все пациенты. Проблемы средней степени выраженности по всем компонентам КЖ имело абсолютное большинство больных (78,6%).

При расчете количественного индекса здоровья по опроснику EQ-5D установлено, что исходно у пациентов с ОА показатель индекса здоровья составлял 0,480 [0,480; 0,584]. К 21-му дню терапии (В2) отмечалось статистически значи-

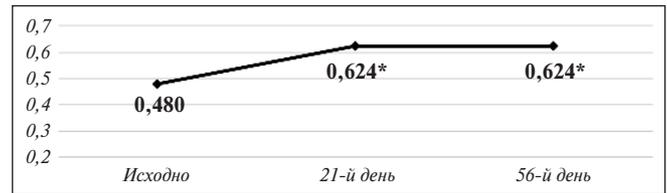


Рис. 3. Динамика индекса здоровья EQ-5D у больных ОА исходно и через 21 и 56 дней терапии

Fig. 3. Changes in the EQ-5D health index scores in patients with OA at baseline, 21, and 56 days of therapy

мое увеличение данного показателя до 0,624 [0,507; 0,713] (p=0,016). Изменение индекса здоровья на фоне терапии Алфлутопом соответствовало минимальному терапевтическому эффекту (Δ EQ-5D – 0,144). Аналогичное соотношение сохранилось и к 56-му дню (В3; рис. 3).

При анализе данных «термометра здоровья» EQ-5D показатели ВАШ за время активного лечения значимо не изменились. Так, значение ВАШ исходно составило 48,1±3,94 мм, а на 21-й день (В2) – 58,7±3,96 мм (p=0,093). Статистически значимое увеличение показателя ВАШ по сравнению с исходным уровнем отмечено через 8 нед наблюдения (В3) – 70,1±3,65 мм (p<0,001).

У всех пациентов был проведен анализ коморбидной патологии (табл. 2).

Индекс Чарлсона равнялся 1–2 баллам у 2 (5,3%) пациентов, 3–4 баллам – у 26 (68,4%), ≥5 баллам – у 10 (26,3%), что свидетельствует о вероятности наступления смерти в ближайшие 10 лет в 26; 52 и 85% случаев соответственно.

Результаты анкетирования показали, что пациенты в среднем принимали 5,0±1,5 различных препаратов для лечения коморбидной патологии, что указывает на наличие у них полипрагмазии. Наиболее часто больные получали ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента – 18 (47,4%),

препараты ацетилсалициловой кислоты – 18 (47,4%), ингибиторы протонной помпы – 16 (42,1%), бета-адреноблокаторы – 16 (42,1%), диуретики – 14 (36,8%). Серьезных НЯ за весь период наблюдения не зарегистрировано. НЯ легкой степени тяжести выявлены у 4 (10,5%) пациентов – кратковременное повышение артериального давления. НЯ были купированы путем коррекции антигипертензивной терапии. У 2 (5,3%) больных зафиксировано повышение уровня аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы, не превышавшее верхнюю границу нормы более чем в 2 раза.

Обсуждение. К сегодняшнему дню накоплен большой опыт применения Алфлутопа у больных ОА, свидетельствующий о статистически значимой эффективности и безопасности препарата. Результаты настоящей работы согласуются с данными многочисленных исследований, опубликованных ранее [15–18].

Таблица 2. Структура коморбидной патологии у больных 75 лет и старше с ОА коленных суставов
Table 2. Comorbidity pattern in patients aged 75 years and older with knee OA

Сопутствующие заболевания	Количество больных (n=38)	
	абс.	%
АГ	38	100
ИБС	26	68,4
ХОБЛ	12	31,5
СД 2-го типа	4	10,5
Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки	2	5,2
Хронический холецистит	12	31,5
Хронический панкреатит	10	26,3
Желчнокаменная болезнь	14	36,8
Мочекаменная болезнь	8	21,0
Хронический пиелонефрит	24	63,1

Примечание. АГ – артериальная гипертензия; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; СД – сахарный диабет.

Note. АГ – arterial hypertension; ИБС – coronary heart disease; ХОБЛ – chronic obstructive pulmonary disease; СД – diabetes mellitus.

Представляется, что удовлетворенность подавляющего большинства пациентов переносимостью лечения во многом определяется возможностью либо уменьшения дозы НПВП, либо отказа от их приема. Полученные результаты согласуются с данными исследования Л.И. Алексеевой и соавт. [15], в котором 90 пациентов получали Алфлутоп, в результате 21% из них полностью отказались от использования НПВП, а 79% смогли сократить кратность их приема. Кроме того, в доклиническом исследовании у Алфлутопа был отмечен гастропротективный эффект, связанный с нормализацией уровня простагландинов в слизистой оболочке желудка, сниженного на фоне приема НПВП [19].

В нашем исследовании выявлен высокий уровень коморбидности и вероятности наступления смерти в ближайшие 10 лет у большинства пациентов старшей возрастной группы с ОА коленных суставов. Высокий уровень смертности связан в первую очередь со снижением физической активности, особенно при поражении суставов нижних конечностей, и наличием коморбидных заболеваний.

Сопутствующие заболевания и большое число используемых лекарственных препаратов диктуют необходимость оценки пользы и возможного риска НЯ назначаемой терапии ОА у каждого пациента. Нерациональное лечение ОА на фоне коморбидности, без учета особенностей взаимо-

действия лекарственных препаратов, приводит к резкому увеличению числа НЯ и усугублению течения всех сопутствующих заболеваний. Данные реальной клинической практики на протяжении более 25 лет свидетельствуют о хорошей переносимости Алфлутопа, в том числе ввиду отсутствия межлекарственных взаимодействий [20].

В 37 клинических исследованиях отмечен благоприятный профиль безопасности Алфлутопа [14]. Так, в 24 работах не выявлено ни одного случая значимых лекарственных осложнений. В исследовании Л.И. Алексеевой и соавт. [15] за 2 года наблюдения больным основной группы выполнено около 3500 инъекций Алфлутопа, при этом необходимость прерывания лечения из-за НЯ возникла лишь в 2 случаях. Как показали проведенные исследования, Алфлутоп продемонстрировал благоприятный профиль безопасности и у коморбидных пациентов, в первую очередь с АГ, СД 2-го типа и атеросклерозом [21]. В нашей работе не выявлено серьезных и тяжелых НЯ, а также клинически значимых отклонений показателей жизненно важных функций и лабораторных данных в течение всего периода наблюдения.

Заключение. Таким образом, результаты настоящей работы свидетельствуют о достоверной эффективности и безопасности Алфлутопа, что позволяет рассматривать его в качестве средства, уменьшающего потребность в НПВП при лечении пациентов 75 лет и старше с ОА коленных суставов на фоне высокой коморбидности и полипрагмазии.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. United Nations, Department of Economic and Social Affairs, Population Division (2017). World Population Prospects: The 2017 Revision, Key Findings and Advance Tables. Working Paper No. ESA/P/WP/248.
2. GBD 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2018 Nov 10;392(10159):1789–858. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32279-7. Epub 2018 Nov 8.
3. Кабалык МА. Распространенность остеоартрита в России: региональные аспекты динамики статистических показателей за 2011–2016 гг. Научно-практическая ревматология. 2018;56(4):416–22. [Kabalik MA. Prevalence of osteoarthritis in Russia: regional aspects of the dynamics of statistical indicators for 2011–2016. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2018;56(4):416–22. (In Russ.)].
4. Галушко 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.)].
5. Comas M, Sala M, Roman R, et al. Impact of the distinct diagnostic criteria used in population-based studies on estimation of the prevalence of knee osteoarthritis. *Gac Sanit*. 2010 Jan-Feb;24(1):28–32. doi: 10.1016/j.gaceta.2009.06.002
6. Hana S, Aicha BT, Selim D, et al. Clinical and Radiographic Features of Knee Osteoarthritis of Elderly Patients. *Curr Rheumatol Rev*. 2018;14(2):181–7. doi: 10.2174/1573397113666170425150133.
7. Cleveland RJ, Nelson AE, Callahan LF. Knee and hip osteoarthritis as predictors of premature death: a review of the evidence. *Clin Exp Rheumatol*. Sep–Oct 2019;37 Suppl 120(5):24–30. Epub 2019 Oct 14.
8. Marshall DA, Liu X, Barnabe C, et al. Existing comorbidities in people with osteoarthritis: a retrospective analysis of a population-based cohort in Alberta, Canada. *BMJ Open*. 2019 Nov;9(11):e033334. doi: 10.1136/bmjopen-2019-033334.
9. Swain S, Sarmanova A, Coupland C, et al. Comorbidities in Osteoarthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2020 Jul;72(7):991–1000. doi: 10.1002/acr.24008.
10. Ткачева ОН, Остроумова ОД, Котовская ЮВ, редакторы. Основы гериатрии. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2020. 208 с. [Tkacheva ON, Ostroumova OD, Kotovskaya YuV, editors. *Osnovy geriatrii* [Basics of Geriatrics]. Moscow: GEOTAR-Media; 2020. 208 p.]
11. 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.
12. Buse E, Dumitriu B, Olariu L, et al. Cellular and Molecular Activity of a Standardized Small Fish Extract In an Experimental Model of Primary Human Cartilage Cells. *Romanian Journal of Rheumatology*. 2018 Mar;27(1):23–31.
13. Olariu L, Dumitriu B, Craciun L, et al. The in vitro influence of a pharmaceutically active small sea fish extract on apoptosis and proliferation mechanisms amplified by inflammatory conditions. *Farmacia*. 2018 Jun;66(6):524–529. doi: 10.31925/farmacia.2018.3.19.
14. Каратеев АЕ. Биоактивный концентрат мелкой морской рыбы: оценка эффективности и безопасности препарата на основании анализа 37 клинических исследований. Современная ревматология. 2020;14(4):111–24. [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):111–24. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2020-4-111-124.
15. Алексеева ЛИ, Шарапова ЕП, Таскина ЕА и др. Многоцентровое слепое рандомизированное плацебоконтролируемое

исследование симптом- и структурно-модифицирующего действия препарата алфлутоп у больных остеоартрозом коленных суставов. Сообщение 1 — оценка симптом-модифицирующего действия препарата. Научно-практическая ревматология. 2013;51(5):532-8.

[Alekseeva LI, Sharapova EP, Taskina EA, et al. Multicenter blind randomized placebo-controlled study of the symptom-and structural-modifying effects of alflutop in patients with osteoarthritis of the knee joints. Message 1 — evaluation of the symptom-modifying effect of the drug. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2013;51(5):532-8. (In Russ.)].

16. Алексеева ЛИ, Таскина ЕА, Лиля АМ и др. Многоцентровое проспективное рандомизированное исследование эффективности и безопасности препарата Алфлутоп® в альтернирующем режиме по сравнению со стандартным режимом. Сообщение 1: оценка эффективности препарата при различных схемах применения. Современная ревматология. 2019;13(3):51-9. [Alekseeva LI, Taskina EA, Lila AM, et al. A multicenter, prospective, randomized trial of the efficacy and safety of Alflutop® in an alternating dosing regimen versus the standard one. Communication 1: Evaluation of the efficacy of the drug in different treatment regimens. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2019;13(3):51-9. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2020-1-67-73.

17. 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). *Meditsinskii Sovet*. 2017;(1S):108-12. (In Russ.)].

18. 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.

19. Куксгауз ИА, Кашкин ВА, Шекунова ЕВ и др. Изучение терапевтической эффективности препарата Алфлутоп на модели открытого перелома бедренной кости у крыс. Патологическая физиология и экспериментальная терапия. 2020;64(1):98-107. [Kuksgauz IA, Kashkin VA, Shekunova EV, et al. Study of the

therapeutic efficacy of Alflutop on a model of open femoral fracture in rats. *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimental'naya terapiya*. 2020;64(1):98-107. (In Russ.)].

20. Шостак НА, Правдюк НГ, Лиля АМ и др. Остеоартрит суставов кистей: патогенез, диагностика, подходы к терапии. Современная ревматология. 2019;13(4):130-6.

[Shostak NA, Pravdyuk NG, Lila AM, et al. Hand osteoarthritis: pathogenesis, diagnosis, and approaches to therapy. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2019;13(4):130-6. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2019-4-130-6.

21. Шаропова 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

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

15.12.2020/22.01.2021/25.01.2021

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

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

This article has been supported by 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 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.

Усова Е.В. <https://orcid.org/0000-0002-2988-1652>

Аверкиева Ю.В. <https://orcid.org/0000-0001-8020-4545>

Летаева М.В. <https://orcid.org/0000-0003-3907-7120>

Мальшешко О.С. <https://orcid.org/0000-0001-8272-3736>

Королева М.В. <https://orcid.org/0000-0002-0184-7997>

Раскина Т.А. <https://orcid.org/0000-0002-5804-4298>

в составе которых имеется соединительная ткань, варианты течения варьируются от относительно благоприятных до быстро прогрессирующих и фатальных. Легочная артериальная гипертензия (ЛАГ) и интерстициальное поражение легких (ИПЛ) являются одними из характерных признаков и лидирующих причин смерти при ССД [2]. Хотя дисрегуляция иммунной системы и воспаление играют важную роль в патогенезе ССД [3], эффективность глюкокортикоидов и циклофосфида (ЦФ), оказывающих выраженное иммунодепрессивное и противовоспалительное действие, недостаточна при ССД [4, 5]. Пациенты с диффузной формой заболевания и/или тяжелым поражением внутренних органов имеют плохой прогноз, а их 5-летняя выживаемость составляет примерно 50% [6, 7].

Аутогемотрансплантация гемопоэтических стволовых клеток (аутоТГСК) для лечения пациентов с ССД впервые была применена в 1996 г. С этого времени количество пациентов, получивших лечение данным методом, постоянно увеличивается [8]. АутоТГСК – единственный вид болезнь-модифицирующего лечения пациентов с диффузной формой ССД и плохим прогнозом. Эффективность его доказана в трех контролируемых клинических исследованиях – ASSIST (American Scleroderma Stem Cell versus Immune Suppression Trial), ASTIS (The Autologous Stem Cell Transplantation International Scleroderma) и SCOT (Scleroderma: Cyclophosphamide or Transplantation) [9–11].

В этих исследованиях было показано, что аутоТГСК превосходит по эффективности ЦФ, однако высокая летальность (около 10%), наблюдаемая на фоне применения данного метода, сдерживает его более широкое внедрение в практику. К доказанным факторам неблагоприятного исхода, связанного с трансплантацией (риск смерти от терапии – РСТ), относят: мужской пол и курение, обсуждаются и другие параметры. Несмотря на неудовлетворительное соотношение польза/риск, аутоТГСК пока остается единственной терапевтической возможностью, позволяющей изменить течение ССД в тяжелых случаях.

Следует отметить, что внедрение аутоТГСК как интенсивного метода лечения ССД в большинстве стран происходит медленно. Проведение трансплантации может осуществляться только в специализированных центрах, обладающих достаточным клиническим опытом. По данным мультивариантного анализа, 100-дневный РСТ был ниже в центрах, имеющих больший опыт такого лечения, по сравнению с центрами с меньшим опытом ($p=0,003$). В центрах с большим опытом аутоТГСК также была выше общая выживаемость ($p<0,0001$) [12]. Вопросы, связанные с переносимостью метода, являются важной проблемой, требующей дальнейшего изучения. Решение о проведении аутоТГСК должно приниматься на основании консенсуса врачом и пациентом, а также его семьей после тщательного обсуждения потенциальных выгод и возможных рисков данной терапии. По мере накопления опыта безопасность аутоТГСК увеличивается, а РСТ снижается благодаря более строгому отбору больных и улучшению последующего поддерживающего лечения.

Безопасность аутоТГСК

В настоящее время преимущества аутоТГСК перед стандартной терапией ССД подтверждены результатами доклинических испытаний, описаниями серий случаев и дан-

ными недавно проведенных трех рандомизированных клинических исследований (РКИ). Применение аутоТГСК при ССД получило развитие, особенно в последние 10 лет, как специфическое лечение пациентов с тяжелой, быстро прогрессирующей формой заболевания [4, 13]. В то же время при ССД отмечен самый высокий РСТ по сравнению с другими аутоиммунными заболеваниями с тяжелым течением, при которых использовалась аутоТГСК. Это связывают с более тяжелым поражением жизненно важных органов при ССД, что приводит к плохой переносимости аутоТГСК [13]. Однако за последние годы РСТ у пациентов ССД значительно снизился.

Проведенные исследования подтверждают представление об аутоТГСК как эффективной и относительно безопасной терапии тяжелой формы ССД. Потенциальная способность аутоТГСК подавлять или как минимум существенно улучшать проявления ССД может быть использована в большей мере, если будут усовершенствованы ее методика и подбор кандидатов для данного вида лечения.

Критерии отбора пациентов и сроки

Критерии отбора пациентов и сроки проведения аутоТГСК крайне важны для прогноза, но пока недостаточно изучены при ССД. Ключевым моментом для аутоТГСК является идентификация пациента с высокой вероятностью улучшения состояния после процедуры трансплантации и минимальным риском развития осложнений. РСТ может быть связан с процедурой трансплантации. Выявлено большое количество факторов, влияющих на снижение выживаемости в отдаленном периоде [14–16]: мужской пол, пожилой возраст, диффузная форма ССД, поражение сердца, легких, почек, а также кожный счет. Известно, что при диффузной форме ССД поражение внутренних органов (легких, сердца, желудочно-кишечного тракта и почек) происходит рано – уже в первые 3–4 года заболевания. Имеющиеся данные позволяют полагать, что пациенты с ранней, быстро прогрессирующей диффузной формой ССД с признаками поражения внутренних органов начальной, легкой степени являются лучшими кандидатами для аутоТГСК (см. таблицу).

Основные показания и противопоказания для аутоТГСК при ССД [17, в модификации] Main indications for and contraindications to auto-HSCT in SSc [17, in the modification]

Показания	Противопоказания
Острое начало, ранняя стадия, давность заболевания ≤ 4 лет	Длительно болеющие, давность заболевания >4 лет
Быстрое прогрессирование заболевания, невосприимчивое к стандартной терапии	Хроническое течение заболевания
Повреждения внутренних органов легкой степени	Необратимые повреждения внутренних органов тяжелой степени

Перед направлением пациента на аутоТГСК важна тщательная оценка состояния сердечно-сосудистой системы (ССС), так как кардиальная патология наряду со стандартными схемами лечения ССД является главной причиной смерти [18]. Наличие тяжелого поражения

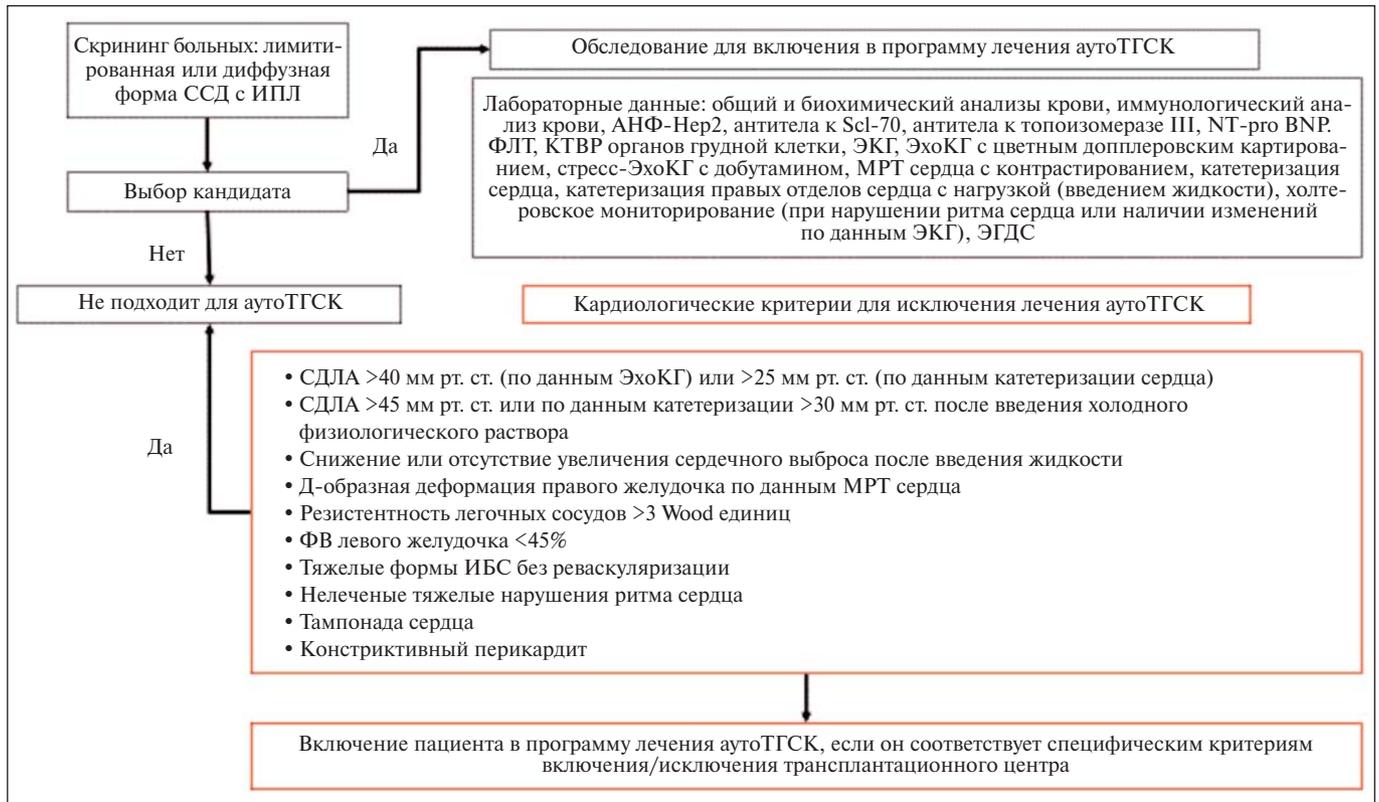


Схема отбора пациентов для проведения аутоТГСК [19]

ФЛТ – функциональные легочные тесты; КТВР – компьютерная томография высокого разрешения; ЭКГ – электрокардиография; ЭхоКГ – эхокардиография; ЭГДС – эзофагогастродуоденоскопия; СДЛА – среднее давление в легочной артерии; ФВ – фракция выброса; ИБС – ишемическая болезнь сердца

The scheme for selection of patients for auto-HSCT [19]

ФЛТ – pulmonary function tests; КТВР – high-resolution computed tomography; ЭКГ – electrocardiography; ЭхоКГ – echocardiography; ЭГДС – esophagogastroduodenoscopy; СДЛА – mean pulmonary artery pressure; ФВ – ejection fraction; ИБС – coronary heart disease

сердца или нарушение функции легких, как и прямая кардиотоксичность препаратов, может увеличить риск плохого прогноза или развития лихорадки, инфекции на фоне нейтропении, плеврита, перикардита, асцита, которые в совокупности приводят к увеличению риска смерти. Для уменьшения осложнений необходима углубленная оценка состояния ССС до лечения. При этом лучшими диагностическими инструментами являются магнитно-резонансная томография (МРТ) и катетеризация правых отделов сердца с нагрузкой [12]. Доказано, что исключение ЛАГ, первичного или вторичного поражения сердца на фоне ССД или констриктивного перикардита до лечения существенно снижало РСТ. Следует отметить, что низкий уровень РСТ, представленный в недавно опубликованных исследованиях, может быть объяснен исключением пациентов с тяжелым поражением внутренних органов, в том числе с выраженным поражением сердца и легких, поэтому эти данные нельзя считать достаточно убедительными. В то же время исключение из протокола таких больных было сделано сознательно, чтобы не подвергать излишнему риску пациентов с тяжелым поражением внутренних органов и минимизировать инфекционные осложнения, связанные с различными иммуносупрессивными препаратами, используемыми на этапе мобилизации и кондиционирования при аутоТГСК.

Ниже приведена одна из последних схем отбора больных для аутоТГСК (см. рисунок).

Осложнения

При аутоиммунных заболеваниях ожидаемые осложнения встречаются в основном в первый месяц после лечения и связаны с выраженной иммуносупрессией на фоне аутоТГСК, а также с увеличением частоты оппортунистических инфекций, бактериальных инфекций мочеполовой системы, нейтропенической и вирусной лихорадки [20, 21]. В исследовании ASTIS после аутоТГСК вирусные инфекции встречались в 27,8% случаев, а в контрольной группе – в 1,3% [9]. Частота инфекций, по данным исследования SCOT, в группе активного лечения и в контроле была одинаковой за исключением *Herpes zoster*, который развился на фоне аутоТГСК у 12 (36%) из 33 пациентов [11].

Кроме инфекционных осложнений, к рискам, связанным с применением аутоТГСК, относятся: азоспермия, аменорея, преждевременная менопауза и др. [22]. В 2015 г. был проведен многоцентровой ретроспективный анализ, в котором оценивали течение беременности после аутоТГСК у пациенток с различными аутоиммунными заболеваниями, включая ССД, и состояние новорожденных. В 68% случаев беременности закончились рождением здоровых детей. Не зафиксировано увеличения частоты внутриутробной гибели

плода или перинатальной смертности [23]. Таким образом, был сделан вывод, что аутоТГСК не оказывает неблагоприятного влияния на течение беременности и развитие плода.

Важный аспект аутоТГСК — безопасность режима кондиционирования (абляции). Для подавления гемопоэза и клеток иммунной системы применяют химиотерапию или химиорadiотерапию, которая способствует частичному (немиелоаблативный режим) или полному (миелоаблативный режим) подавлению клеток костного мозга. Во время проведения миелоаблативного режима (полное облучение тела) экранируют области легких и почек пациента. Показано, что после полного облучения значительно увеличивается риск развития вторичных опухолей, частичной миелодисплазии/острой миелоидной лейкемии и в позднем периоде — солидных опухолей, которые описаны в исследованиях с длительностью наблюдения более 10 лет [24–26]. Продолжительные наблюдения пациентов с ССД, перенесших трансплантацию, подтверждают увеличение риска развития онкологических заболеваний после полного облучения тела. По данным исследований ASTIS и SCOT, они встречались у 2,5% (2 случая возникновения лимфом, ассоциированных с вирусом Эпштейна–Барр) и 9% (2 случая миелодиспластического синдрома и 1 случай медуллярного рака щитовидной железы) больных соответственно [9, 11]. Необходимо подчеркнуть, что пациенты с ССД исходно имеют высокий риск развития онкологических заболеваний по сравнению с таковым в общей популяции, у них чаще встречаются рак легкого, неходжкинские лимфомы и рак крови [27–29].

В некоторых работах описано индуцирование вторичного аутоиммунного заболевания у пациентов, которым проведена аутоТГСК по разным показаниям [30]. Основной целью аутоТГСК при аутоиммунных заболеваниях является достижение деплеции лимфоцитов с последующим восстановлением нормального функционирования иммунной системы. Однако во время восстановления и реконструкции поврежденной иммунной системы могут появляться аутореактивные клоны, индуцирующие новое аутоиммунное заболевание [31, 32]. По данным регистра Европейского общества трансплантации крови и костного мозга (The European Society of Blood & Marrow Transplantation, EBMT), в 2011 г. вторичные аутоиммунные заболевания были зарегистрированы в 9,8% случаев, из них наиболее часто встречались: аутоиммунный тиреоидит, гемолитическая анемия, аутоиммунная тромбоцитопения и миастения Гравис [32].

Летальность на фоне терапии аутоТГСК

Несмотря на достигнутые хорошие результаты применения аутоТГСК при ССД, острой проблемой остается высокий риск летальных осложнений. В связи с этим в настоящее время аутоТГСК не используется в рамках стандартной терапии ССД, а круг показаний для ее проведения все еще достаточно узок — ранняя стадия быстро прогрессирующей ССД с очевидными признаками неблагоприятного прогноза.

По данным исследования ASSIST, в первые 2 года после начала применения аутоТГСК не зафиксировано ни одного случая смерти или серьезного осложнения [10]. В других исследованиях не отмечено столь высокого уровня безопасности [33, 34]. В ретроспективном анализе большой когорты пациентов с ССД, леченных аутоТГСК с использованием немиелоаблативного режима, РСТ составил 6% [35] и был

связан в основном с кардиоваскулярными осложнениями. В исследовании ASTIS в течение первого года зафиксирован 10% РСТ также из-за кардиоваскулярных осложнений [9]. В то же время в РКИ SCOT РСТ был более низким: за 54 мес наблюдения — 3% и за 72 мес наблюдения — 6%, при этом в течение первого года не выявлено ни одного случая смерти [11]. Различия в РСТ могут объясняться многими причинами, но в первую очередь обращает на себя внимание ключевая роль функционального состояния сердца в выживаемости на фоне аутоТГСК. Высокие дозы ЦФ ассоциируются с кардиотоксичностью, поэтому правильная оценка функционального состояния сердца крайне важна для включения пациентов в клинические исследования, в которых применяются высокие дозы химиотерапии [36]. Для немиелоаблативного режима используется высокодозный режим ЦФ (4 г/м² в фазу мобилизации и 200 мг/кг в фазу кондиционирования), что может быть очень токсичным для пациентов с тяжелой формой ССД, особенно с вовлечением сердца. Следует отметить, что в исследовании SCOT использовались низкие дозы ЦФ, поэтому в нем не выявлено тяжелых кардиоваскулярных осложнений. В работах R.K. Vurt и соавт. [10, 35] отмечен низкий РСТ, что может быть связано с более жестким отбором пациентов по показателям ССС при включении в исследование, как и в РКИ SCOT, в которое не вошло ни одного пациента с поражением сердца или ЛАГ. При отборе пациентов в исследование ASTIS для выявления ЛАГ проводилась ЭхоКГ, в случае обнаружения ЛАГ — катетеризация правых отделов сердца. В настоящее время катетеризация правых отделов сердца является «золотым стандартом» для оценки ЛАГ, обеспечивающим точную оценку гемодинамики [37]. Более того, катетеризация правых отделов сердца с нагрузкой дает дополнительную информацию о сердечно-легочном ответе на объемную нагрузку жидкостью, которая весьма значительна при аутоТГСК. Дополнительные пробы позволяют идентифицировать пациентов ССД с субклиническими признаками поражения сердца или сосудов легких [35]. Важная информация может быть получена с помощью МРТ сердца. МРТ является эталоном оценки миокарда левого и правого желудочков, объемов и функции [38] и необходимым исследованием для определения поражения сердца при ССД [39]. Опыт, полученный в перечисленных выше исследованиях, нашел отражение в текущих рекомендациях EBMT по корректной и углубленной оценке сердечно-легочной системы перед аутоТГСК. Данные рекомендации включают в себя обязательный комплекс обследований: функциональные легочные тесты, ЭхоКГ, МРТ сердца и другие инвазивные тесты для оценки гемодинамики [19]. Согласно этим рекомендациям, только пациенты без признаков ЛАГ (что подтверждено катетеризацией правых отделов сердца с нагрузкой) и с хорошей сердечно-легочной функцией могут считаться подходящими кандидатами для аутоТГСК.

В исследованиях ASTIS и SCOT статус курильщика был важным фактором, который влиял на исход аутоТГСК [9, 11]. При сравнении никогда не куривших пациентов, куривших в прошлом и курящих в настоящее время установлено, что курящие пациенты имели в целом худшую выживаемость. Этот факт отмечен ранее у пациентов, которым проводили аутоТГСК при других заболеваниях [40]. Курение способствует нарушению активности НК-клеток, которое приводит к дисбалансу между про- и противовоспалитель-

тельными цитокинами [40, 41], что может увеличить риск возникновения респираторных и системных инфекций у пациентов с уже скомпрометированным иммунитетом. Более того, различными исследованиями подтверждено отрицательное действие курения на функцию легких при ССД вследствие усиления изменений, связанных с ИПЛ [41–43].

В 2018 г. была опубликована статья польских ученых, посвященная безопасности применения аутоТГСК. В оригинальное исследование с 2003 по 2016 г. было включено 18 пациентов с ССД, средний возраст которых на момент проведения аутоТГСК составил 52 года (от 24 до 68 лет), средняя длительность заболевания – 14 мес (от 2 до 85 мес). Мобилизация стволовых клеток проводилась ЦФ и гранулоцитарным колониестимулирующим фактором. Режим кондиционирования в 11 случаях включал ЦФ в дозе 200 мг/кг и алемтузумаб в средней дозе 60 мг; в 2 – мелфалан 140 мг/м² и алемтузумаб; в 4 – ЦФ и кроличий антицитотоксический иммуноглобулин 7/5 мг/кг и в 1 – только ЦФ. Вскоре после проведения процедуры 4 пациента умерли соответственно в 1-й, на 4-й, 9-й и 15-й день. Трое пациентов умерли от двусторонней пневмонии и 1 от инфаркта миокарда. Еще 3 пациента умерли через 4, 21 и 42 мес после аутоТГСК, причинами смерти были: прогрессирование ССД (у 2) и сердечный приступ (у 1). У 11 выживших пациентов через 12 мес зафиксировано достоверное снижение кожного счета Роднана, изменений функции легких не обнаружено. Прогрессирование заболевания, потребовавшее назначения иммуносупрессивной терапии, отмечено у 5 больных. В данном исследовании, проведенном в условиях реальной клинической практики, продемонстрированы основные дискуссионные проблемы аутоТГСК [44].

Как и при других ревматических заболеваниях, при ССД наблюдается чередование ремиссий и обострений, поэтому терапевтическое окно для использования аутоТГСК следует рассматривать с учетом фазы заболевания.

Последний ретроспективный анализ ЕВМТ подтвердил значение центров, имеющих опыт проведения аутоТГСК, в исходах такого лечения при аутоиммунных заболеваниях, особенно при ССД [13]. Сложность применения аутоТГСК при ССД обусловлена малым числом пациентов с тяжелыми формами, трудностями идентификации больных с плохим прогнозом на ранней стадии заболевания и корректной оценки пораженных органов. Решение данной проблемы может быть достигнуто при тесном взаимодействии гематологов, ревматологов, кардиологов и пульмонологов.

Заключение

В настоящее время аутоТГСК – единственная болезнью-модифицирующая стратегия лечения ССД, имеющая уровень доказательности А, которая улучшает долгосрочный прогноз, предупреждает органное поражение, уменьшает кожный счет и улучшает функцию легких. Однако метод имеет ограничения и не может применяться у пациентов с выраженными или необратимыми органами повреждениями. К наиболее перспективным для аутоТГСК можно отнести больных с диффузной формой ССД быстро прогрессирующего течения, с факторами неблагоприятного прогноза в первые 4–5 лет болезни до развития недостаточности функций жизненно важных органов. Пациенты ССД имеют высокий риск осложнений и РСТ на фоне аутоТГСК, который зависит от правильности отбора больных и интенсивности режимов трансплантации (доза и препарат). Эти два фактора напрямую связаны между собой. На токсичность режима кондиционирования влияют выраженность поражения внутренних органов, стадия и активность заболевания. В перспективе работа центров, имеющих большой опыт трансплантации стволовых клеток, и тесное взаимодействие между различными специалистами на всех этапах курации больного могут обеспечить значительное улучшение исходов терапии ССД [13].

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

1. Гусева НГ. Системная склеродермия и псевдосклеродермические синдромы. Москва: Медицина; 1993. 267 с. [Guseva NG. *Sistemnaya sklerodermiya i psevdosklerodericheskie sindromy* [Systemic scleroderma and pseudoscleroderma syndromes]. Moscow: Meditsina; 1993. 267 p.]
2. Steen VD, Medsger TA. Changes in causes of death in systemic sclerosis, 1972–2002. *Ann Rheum Dis.* 2007 Jul;66(7):940–4. doi: 10.1136/ard.2006.066068. Epub 2007 Feb 28.
3. Fuschiotti P. Current perspectives on the immunopathogenesis of systemic sclerosis. *Immunotargets Ther.* 2016 Apr 11;5:21–35. doi: 10.2147/ITT.S82037. eCollection 2016.
4. Kowal-Bielecka O, Franssen J, Avouac J, et al. Update of EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis.* 2017 Aug;76(8):1327–1339. doi:10.1136/annrheumdis-2016-209909. Epub 2016 Nov 9.
5. Denton CP, Hughes M, Gak N, et al. BSR and GHPR guideline for the treatment of systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford).* 2016 Oct;55(10):1906–10. doi:10.1093/rheumatology/kew224. Epub 2016 Jun 9.
6. Steen VD, Medsger TA Jr. Severe organ involvement in systemic sclerosis with diffuse scleroderma. *Arthritis Rheum.* 2000 Nov; 43(11):2437–44. doi: 10.1002/1529-0131(200011)43:11<2437::AID-ANR10>3.0.CO;2-U.
7. Franssen J, Popa-Diaconu D, Hesselstrand R, et al. Clinical prediction of 5-year survival in systemic sclerosis: validation of simple prognostic model in EUSTAR centres. *Ann Rheum Dis.* 2011 Oct;70(10):1788–92. doi:10.1136/ard.2010.144360. Epub 2011 Jul 21.
8. Kelsey PJ, Oliveira MC, Badoglio M, et al. Haemopoietic stem cell transplantation in autoimmune disease: from basic science to clinical practice. *Curr Res Transl Med.* Apr-Jun 2016;64(2):71–82. doi:10.1016/j.retram.2016.03.003. Epub 2016 May 31.
9. 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.
10. Burt RK, Shah SJ, Dill K, et al. Autologous non-myeloablative hematopoietic stem-cell transplantation compared with pulse cyclophosphamide once per month 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.
11. 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.
12. 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.
13. Snowdon JA, Badoglio M, Labopin M, et al. Evolution, trends, outcomes, and economics of hematopoietic stem cell transplantation in severe autoimmune diseases. *Blood Adv.* 2017 Dec 20;1(27):2742-2755. doi: 10.1182/bloodadvances.2017010041. eCollection 2017 Dec 26.
14. Domsic RT, Rodriguez-Reyna T, Lucas M, et al. Skin thickness progression rate: a predictor of mortality and early internal organ involvement in diffuse scleroderma. *Ann Rheum Dis.* 2011 Jan;70(1):104-9. doi:10.1136/ard.2009.127621. Epub 2010 Aug 2.
15. Maurer B, Graf N, Michal BA, et al. Prediction of worsening of skin fibrosis in patients with diffuse cutaneous systemic sclerosis using the EUSTAR database. *Ann Rheum Dis.* 2015 Jun;74(6):1124-31. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-205226. Epub 2014 Jun 30.
16. Steen VD, Medsger TA Jr. Improvement in skin thickening in systemic sclerosis associated with improved survival. *Arthritis Rheum.* 2001 Dec;44(12):2828-35. doi:10.1002/1529-0131(200112)44:12<2828::aid-art470>3.0.co;2-u.
17. Del Papa N, Onida F, Zaccara E, et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation has better outcomes than conventional therapies in patients with rapidly progressive systemic sclerosis. *Bone Marrow Transplant.* 2017 Jan;52(1):53-8. doi: 10.1038/bmt.2016.211. Epub 2016 Aug 22.
18. Гарзанова ЛА, Ананьева ЛП, Конева ОА, Овсянникова ОБ. Влияние ритуксимаба на поражение сердца при системной склеродермии. Научно-практическая ревматология. 2018;56(6):709-15. [Garzanova LA, Ananyeva LP, Koneva OA, Ovsyannikova OB. Effect of rituximab on heart involvement in systemic sclerosis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya.* 2018;56(6):709-15. (In Russ.)].
19. Farge D, Burt RK, Oliveira MC, et al. Cardiopulmonary assessment of patients with systemic sclerosis for hematopoietic stem cell transplantation: recommendations from the European Society for Blood and Marrow Transplantation Autoimmune Disease Working Party and collaborating partners. *Bone Marrow Transplantation.* 2017 Nov;52(11):1495-503. doi: 10.1038/bmt.2017.56. Epub 2017 May 22.
20. Daikeler T, Tichelli A, Passweg J. Complications of autologous hematopoietic stem cell transplantation for patients with autoimmune disease. *Pediatr Res.* 2012 Apr;71(4 Pt 2):439-44. doi: 10.1038/pr.2011.57. Epub 2012 Feb 8.
21. Storek J, Zhao Z, Lin E, et al. Recovery from and consequences of severe iatrogenic lymphopenia (induced to treat autoimmune diseases). *Clin Immunol.* 2004 Dec;113(3):285-98. doi: 10.1076/j.clim.2004.07.006.
22. Maciejawska M, Snarski E, Wiktor-Jedrzejczak W. A preliminary online study on menstruation recovery in women after autologous hematopoietic stem cell transplant for autoimmune diseases. *Exp Clin Transplant.* 2016 Dec;14(6):665-9. doi: 10.6002/ect.2015.0336. Epub 2016 Jun 15.
23. Snarski E, Snowden JA, Oliveria MC, et al. Onset and outcome of pregnancy after autologous haematopoietic SCT (AHSCT) for autoimmune diseases: a retrospective study of the EBMT autoimmune diseases working party (ADWP). *Bone Marrow Transplant.* 2015 Feb;50(2):216-20. doi: 10.1038/bmt.2014.248. Epub 2014 Nov 10.
24. 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.
25. 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
26. Vaxman J, Ram R, Gafner-Gvili A, et al. Secondary malignancies following high dose therapy and autologous hematopoietic cell transplantation-systematic review and meta-analysis. *Bone Marrow Transplant.* 2015 May;50(5):706-14. doi: 10.1038/bmt.2014.325. Epub 2015 Feb 9.
27. Bonifazi M, Tramacere I, Pomponio G, et al. Systemic sclerosis (scleroderma) and cancer risk: systematic review and meta-analysis of observational studies. *Rheumatology (Oxford).* 2013 Jan;52(1):143-54. doi: 10.1093/rheumatology/kes303. Epub 2012 Nov 22.
28. Onishi A, Sugiyama D, Kumagai S, et al. Cancer incidence in systemic sclerosis: meta-analysis of population-based cohort studies. *Arthritis Rheum.* 2013 Jul;65(7):1913-21. doi: 10.1002/art.37969.
29. Zhang IQ, Wan YN, Peng WJ, et al. The risk of cancer development in systemic sclerosis: a meta-analysis. *Cancer Epidemiol.* 2013 Oct;37(5):523-7. doi: 10.1016/j.canep.2013.04.014. Epub 2013 May.
30. Daikeler T, Tyndall A. Autoimmunity following haematopoietic stem-cell transplantation. *Best Pract Res Clin Haematol.* 2007 Jun;20(2):349-60. doi: 10.1016/j.beha.2006.09.008.
31. Daikeler T, Tichelli A, Passweg J. Complications of autologous hematopoietic stem cell transplantation for patients with autoimmune disease. *Pediatr Res.* 2012 Apr;71(4 Pt 2):439-44. doi: 10.1038/pr.2011.57. Epub 2012 Feb 8.
32. Daikeler T, Labopin M, Di Gioia M, et al. Secondary autoimmune disease occurring after HSCT for an autoimmune disease: a retrospective study of the EBMT Autoimmune Disease Working Party. *Blood.* 2011 Aug 11;118(6):1693-8. doi: 10.1182/blood-2011-02-336156. Epub 2011 May 19.
33. Nash RA, McSwenney 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.
34. Henes JC, Schmalzing 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.
35. Burt RK, Oliveira MC, Shah SJ, et al. Cardiac involvement and treatment-related mortality after non-myeloablative hematopoietic 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.
36. Morandi P, Ruffini PA, Benvenuto GM, et al. Cardiac toxicity of high-dose chemotherapy. *Bone Marrow Transplant.* 2005 Feb;35(4):323-34. doi: 10.1038/sj.bmt.1704763.
37. Shah SJ. Pulmonary hypertension. *JAMA.* 2012 Oct 3;308(13):1366-74. doi: 10.1001/jama.2012.12347.
38. Krishnamurthy R, Cheong B, Muthupillai R. Tools for cardiovascular magnetic resonance imaging. *Cardiovasc Diagn Ther.* 2014 Apr;4(2):104-25. doi: 10.3978/j.issn.2223-3652.2014.03.06.
39. Mavrogeni SI, Schwitler J, Gargani L, et al. Cardiovascular magnetic resonance in systemic sclerosis «Pearls and pitfalls». *Semin Arthritis Rheum.* 2017 Aug;47(1):79-85. doi: 10.1016/j.semarthrit.2017.03.020. Epub 2017 Mar 31.
40. Ehlers SL, Gastineau DA, Patten CA, et al. The impact of smoking on outcomes among patients undergoing hematopoietic SCT for the treatment of acute leukemia. *Bone Marrow Transplant.* 2011 Feb;46(2):285-90. doi: 10.1038/bmt.2010.113. Epub 2010 May 17.
41. Zeidel A, Beilin B, Yardeni I, et al. Immune response in asymptomatic smokers. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2002 Sep;46(8):959-64. doi: 10.1038/j.1399-6576.2002.460806.x.
42. Steen VD, Owens GR, Fino GJ, et al. Pulmonary involvement in systemic sclerosis (scleroderma). *Arthritis Rheum.* 1985 Jul;28(7):759-67. doi: 10.1002/art.1780280706.
43. Quadrelli SA, Molinari L, Ciallrella LM, et al. Patterns of pulmonary function in

smoking and nonsmoking patients with progressive systemic sclerosis. *Rheumatol Int.* 2009 Jul;29(9):995-9. doi: 10.1007/s00296-008-0824-0. Epub 2009 Jan 8.

44. Helbig G, Widuchowska M, Koclega A, et al. Safety profile of autologous hematopoietic stem cell mobilization and transplantation in patients with systemic sclerosis. *Clin*

Rheumatol. 2018 Jun;37(6):1709-14. doi: 10.1007/s10067-017-3954-5. Epub 2017 Dec 18.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

24.08.2020/20.10.2020/23.10.2020

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.

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>

Десинова О.В. <https://orcid.org/0000-0002-0283-9681>

Шаяхметова Р.У. <https://orcid.org/0000-0003-4688-9637>

Старовойтова М.Н. <https://orcid.org/0000-0002-1004-9647>

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

Новые аспекты лечения боли при острых и хронических воспалительных синдромах

Амирджанова В.Н., Каратеев А.Е.

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

Эффективный контроль боли — одна из первоочередных и наиболее важных задач медицинской практики. Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) являются основой лечения острых и хронических воспалительных болевых синдромов. Особый интерес представляет группа пациентов с низким риском развития сердечно-сосудистых и низким или умеренным риском желудочно-кишечных осложнений, которым могут быть рекомендованы любые НПВП. Их выбор может зависеть от продолжительности и выраженности воспалительного процесса. Наиболее мощным обезболивающим потенциалом обладают неселективные ингибиторы циклооксигеназы — диклофенак и кетопрофен. Современные технологии создают широкие возможности для модификации действующего вещества и совершенствования лекарственной формы НПВП с целью повышения скорости действия и выраженности обезболивающего и противовоспалительного эффекта. В новой форме диклофенака (Диалрапид саше) натриевая соль была заменена на калиевую, что обеспечило высокую скорость как абсорбции активного вещества, так и действия, сравнимую с таковой при внутримышечном введении препарата, а также расширило возможности его применения для купирования острой боли и рецидивов боли при обострении хронических воспалительных заболеваний.

Существенно изменило фармакодинамику кетопрофена включение в его формулу лизиновой соли. В отличие от обычного кетопрофена, его лизиновые соли (Артрозилен и ОКИ) — быстрорастворимые соединения с нейтральным pH, не раздражающие слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта, что позволяет использовать их для длительного лечения хронических воспалительных болевых синдромов.

Ключевые слова: нестероидные противовоспалительные препараты; Диалрапид; Артрозилен; ОКИ.

Контакты: Вера Николаевна Амирджанова; amirver@yandex.ru

Для ссылки: Амирджанова ВН, Каратеев АЕ. Новые аспекты лечения боли при острых и хронических воспалительных синдромах. Современная ревматология. 2021;15(1):73–78. DOI: 10.14412/1996-7012-2021-1-73-78

New aspects of pain management in acute and chronic inflammatory syndromes

Amirdjanova V.N., Karateev A.E.

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

Effective pain control is one of the first and most important challenges in medical practice. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are the cornerstone of treatment for acute and chronic inflammatory pain syndromes. Of particular interest is a group of patients with a low risk of cardiovascular development and a low to moderate risk of gastrointestinal complications, for whom any NSAID may be recommended. Their choice may depend on the duration and severity of the inflammatory process. The most high analgesic potential have non-selective inhibitors of cyclooxygenase — diclofenac and ketoprofen. Modern technologies give great opportunities for modifying the active substance of NSAIDs and improvement of the drug dosage form in order to hasten their effects and enhance analgesic and anti-inflammatory effect of drugs. In the new form of diclofenac (Dialrapid sachet), sodium salt was replaced by potassium salt, which provided a high rate of both absorption of the active substance and action, comparable to that with intramuscular administration of the drug. It also expanded the possibilities of its use for acute pain and relapses of pain relief in exacerbation of chronic inflammatory diseases.

The inclusion of lysine salt significantly changed the pharmacodynamics of ketoprofen. Unlike conventional ketoprofen, its lysine salts (Artrozilen and ОКИ) are fast-dissolving compounds with neutral pH that do not irritate the mucous membrane of the gastrointestinal tract, which makes them suitable for long-term treatment of chronic inflammatory pain syndromes.

Keywords: Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs); Dialrapid; Artrozilen and ОКИ

Contact: Vera Nikolaevna Amirdzhanova; amirver@yandex.ru

For reference: Amirdjanova VN, Karateev AE. New aspects of pain management in acute and chronic inflammatory syndromes. Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal. 2021;15(1):73–78. DOI: 10.14412/1996-7012-2021-1-73-78

Боль является одним из основных симптомов воспалительных и аутоиммунных ревматических заболеваний, существенно ухудшающих качество жизни больных, и самой частой причиной обращения пациентов к врачу. Болевые синдромы приводят к активации симпатико-адреналовой системы, возбуждению центральной нервной системы, усилению сердечного выброса и частоты сердечных сокращений, учащению дыхания, повышению риска тромбообразования, снижению почечной фильтрации и торможению перистальтики желудочно-кишечного тракта (ЖКТ).

По продолжительности выделяют *острую боль* и *хроническую боль*, главным отличием которых является не временной фактор, а нейрофизиологические, биохимические, психологические и клинические соотношения. Любое повреждение приводит к выбросу вазейноактивных веществ, ведущих к развитию воспаления. Локальная гиперпродукция провоспалительных цитокинов и медиаторов воспаления отмечается даже в тех ситуациях, когда признаки явного системного воспаления (существенное повышение СОЭ и уровня СРБ) могут отсутствовать (например, при остеоартрите, ОА) [1, 2]. Биологически активные вещества вызывают не только типичные проявления воспаления, в том числе выраженную болевую реакцию, но и повышают чувствительность ноцицепторов к последующим раздражениям. Среди цитокинов, играющих центральную роль в развитии воспаления, следует выделить фактор некроза опухоли α (ФНО α), интерлейкин (ИЛ) 6, а также интерферон γ . Из-за постоянного присутствия повреждающего фактора, провоцирующего каскад воспалительных реакций, последние принимают затяжной или хронический характер. При болезнях аутоиммунной или иммуновоспалительной природы, таких как ревматоидный артрит (РА), системная красная волчанка, псориазический артрит и анкилозирующий спондилит, дополнительной причиной хронического воспаления становится агрессивная реакция иммунной системы, направленная против собственных клеток.

Эффективный контроль боли — одна из первоочередных и наиболее важных задач медицинской практики. Перед врачами многих специальностей стоит задача максимально быстрого устранения болевых ощущений для облегчения страданий пациентов и поддержания анальгетического и противовоспалительного эффекта при хронизации боли. В практике ревматологов, неврологов, травматологов-ортопедов для купирования болевых синдромов широко используются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП).

Противовоспалительный эффект различных НПВП в адекватных дозах (средних и высоких терапевтических) практически одинаков. Это подтверждают данные многочисленных рандомизированных клинических исследований, в которых сопоставляли анальгетическое и противовоспалительное действие селективных (с-НПВП) и неселективных (н-НПВП) НПВП при травмах, операциях и заболеваниях опорно-двигательного аппарата [3–8]. Тем не менее анальгетический эффект некоторых НПВП может различаться.

Хорошо известно, что применение НПВП ассоциируется с широким спектром нежелательных реакций (НР), многие из которых представляют угрозу для здоровья и жизни пациентов. Актуальность проблемы осложнений обусловлена тем, что НПВП принимают в основном лица пожилого

возраста, которые имеют многочисленные коморбидные заболевания. НПВП могут вызывать осложнения со стороны ЖКТ (гастропатии, энтеропатии, диспептические расстройства), сердечно-сосудистой системы (дестабилизация артериальной гипертензии, повышение риска ишемической болезни сердца — ИБС — и хронической сердечной недостаточности, мерцательной аритмии, тромбоэмболических осложнений, послеоперационных кровотечений), развитие нефро- и гепатотоксичности, редко — гематологических осложнений, тяжелых кожных аллергических реакций и бронхоспазма у больных бронхиальной астмой.

В клинических рекомендациях по рациональному использованию НПВП в реальной клинической практике особое внимание уделяется прежде всего выбору НПВП при наличии или отсутствии у пациента патологии ЖКТ и кардиоваскулярной системы [9].

Представляет интерес группа пациентов с низким риском развития кардиоваскулярных и низким или умеренным риском развития желудочно-кишечных осложнений, которым могут быть рекомендованы любые НПВП. Их выбор может зависеть от продолжительности и выраженности воспалительного процесса. Наиболее мощным обезболивающим потенциалом обладают неселективные ингибиторы циклооксигеназы (ЦОГ) — диклофенак и кетопрофен.

Диклофенак

Фармакологическое действие диклофенака определяется блокадой ЦОГ1 и снижением синтеза основного медиатора боли и воспаления — простагландина E_2 (ПГЕ $_2$). Снижение синтеза ПГЕ $_2$ уменьшает локальное воспаление и периферическую ноцицепцию и, следовательно, опосредованно влияет на развитие центральной сенситизации и хронической боли. Поэтому применение диклофенака является обоснованным при лечении острой боли у больных с низким или умеренным (в сочетании с ингибиторами протонной помпы, ИПП) риском развития желудочно-кишечных осложнений и отсутствием кардиоваскулярной патологии. Имеется большая доказательная база, свидетельствующая о том, что диклофенак не уступает по терапевтическому потенциалу всем другим ингибиторам ЦОГ2 (как н-НПВП, так и с-НПВП) или превосходит их, что оправдывает его широкое использование для купирования острой/подострой боли, а также для длительного контроля боли при хронических заболеваниях суставов и позвоночника. Диклофенак характеризуется благоприятной переносимостью. По данным многочисленных исследований и метаанализов, частота желудочно-кишечных, кардиоваскулярных и почечных осложнений при применении данного препарата не отличается от таковой у подавляющего большинства других НПВП.

Современные технологии, используемые в фармакологии, создают широкие возможности для модификации действующего вещества и совершенствования лекарственной формы НПВП с целью повышения скорости действия и выраженности обезболивающего и противовоспалительного эффекта.

В этом плане большой интерес вызывает новый препарат диклофенака — Диалрапид (ДР). Это быстрорастворимый в воде порошок, выпускаемый в форме саше, стабилизированный буфером, в котором натриевая соль диклофенака заменена на калиевую в виде комбинации калия дик-

лофенака и калия гидрокарбоната, что обуславливает очень быструю абсорбцию активного вещества диклофенака в желудке. Калия диклофенак растворяется и попадает в плазму крови в 2 раза быстрее, чем натрия диклофенак, а калия гидрокарбонат действует как рН-буфер, способствуя полному растворению порошка в воде и еще более ускоряя начало действия. Пиковая концентрация активного вещества в плазме может быть достигнута уже через 5 мин, поэтому анальгетический эффект препарата развивается стремительно. Выраженное уменьшение боли, по данным клинических исследований, достигается в среднем через 15 мин после приема ДР, что значительно быстрее, чем у других НПВП, в том числе у нимесулида и обычного диклофенака. Гидрокарбонатный буфер, помимо ускорения абсорбции, повышает безопасность ДР, поскольку его контакт со слизистой оболочкой желудка непродолжителен [10, 11].

В одном саше содержится полная терапевтическая доза диклофенака калия – 50 мг. При умеренно выраженной боли обычно достаточно дозы 50–100 мг/сут. Максимальная доза при выраженной боли составляет 150 мг/сут. Длительность применения ДР в максимальной терапевтической дозе обычно не превышает 3 сут, в дальнейшем, при стихании болевого синдрома, прием препарата может быть продолжен в меньшей дозе до полного купирования боли.

Быстрота обезболивающего эффекта особенно важна у пациентов с травмами и послеоперационной болью. В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании эффективность калия диклофенака и ибупрофена у пациентов с посттравматической болью после вывиха голеностопного сустава было показано более эффективное снижение боли в покое и при движении до минимальных значений в первые 3 дня лечения в группе калия диклофенака (150 мг/сут) по сравнению с группой ибупрофена (1200 мг/сут) благодаря форсированному началу действия калия диклофенака, при этом отмечена его хорошая переносимость [12].

При интенсивной острой боли (травмы, хирургические вмешательства и др.) скорость обезболивания может иметь принципиальное значение. В таком случае использование внутривенного (в/в) или внутримышечного (в/м) способа введения НПВП вполне оправданно. Однако преимущество парентеральных форм сохраняется лишь на протяжении первых суток лечения. Следует иметь в виду и то, что многократные инъекции, могут вызывать серьезные осложнения в виде воспаления и инфицирования мягких тканей в области введения препарата [13–15].

ДР по скорости наступления эффекта не уступает инъекциям диклофенака. Это было показано в многоцентровом российском исследовании ФОРСАЖ у пациентов с ревматическими заболеваниями (РЗ) при острой интенсивной боли [16]. Исследуемую группу составили 30 больных с РЗ, испытывавших выраженную острую боль (≥ 7 см по визуальной аналоговой шкале, ВАШ). Пациенты были рандомизированы в две группы: 1-я группа получила ДР 50 мг 3 раза в день, 2-я – диклофенак 75 мг в/м 2 раза в день. Первое применение препаратов было зашлеплено: больные 1-й группы, кроме перорального раствора ДР, получили в/м инъекцию плацебо; больные 2-й группы, помимо в/м введения диклофенака, – плацебо в виде раствора для перорального приема. В 1-й группе уже через 15 мин отмечалось уменьшение боли с $8,1 \pm 0,8$ до $5,7 \pm 1,7$ см по ВАШ ($p=0,012$), в дальнейшем эффект терапии нарастал. Во 2-й группе статистически

значимое снижение выраженности боли с $7,6 \pm 0,7$ до $4,5 \pm 1,9$ см по ВАШ ($p=0,04$) зарегистрировано через 1 ч после начала лечения. Спустя 15 и 30 мин анальгетический эффект в 1-й группе оказался более значимым, чем во 2-й группе ($p=0,019$; $p=0,037$). Число больных, оценивших результат терапии как хороший и отличный, в 1-й группе составило 77,0%, во 2-й группе – 61,5% ($p=0,302$).

Таким образом, ДР превосходил по выраженности обезболивающего эффекта и быстродействию в/м инъекции диклофенака. Число НР при использовании ДР было ниже, чем на фоне в/м инъекций диклофенака, что позволяет рассматривать ДР в качестве более эффективной, удобной и безопасной альтернативы инъекциям диклофенака.

В другом многоцентровом российском исследовании на основании анализа 7300 заполненных исследовательских карт была изучена эффективность и безопасность ДР в реальной клинической практике при острой боли, вызванной скелетно-мышечными заболеваниями [17]. Показан хороший анальгетический и противовоспалительный эффект ДР при кратковременном приеме, сопровождавшийся 50% уменьшением болевого синдрома у 58,7% больных. Вероятность уменьшения боли $\geq 50\%$ была ниже у лиц 65 лет и старше, при индексе массы тела ≥ 30 кг/м², а также у пациентов с длительным болевым синдромом при ОА, при этом серьезных НР не зарегистрировано.

Таким образом, ДР может быть препаратом выбора для купирования острой боли после травм, операций, при приступах мигрени, первичной дисменорее и острым аднексите, а также в дебюте хронических скелетно-мышечных заболеваний, сопровождающихся рецидивами боли, при боли в спине, РЗ и поражении внесуставных мягких тканей. Применение ДР оправданно при низком кардиоваскулярном и низком или умеренном (в комбинации с ИПП) риске желудочно-кишечных осложнений. ДР включен в стандарты первичной медико-санитарной помощи, оказываемой пациентам с болезнями костно-мышечной системы и соединительной ткани.

Кетопрофен

Одним из представителей НПВП, относящихся к группе производных пропионовой кислоты, является кетопрофен, характеризующийся выраженным анальгетическим, противовоспалительным и жаропонижающим эффектом [18–20]. Анальгезирующее действие кетопрофена обусловлено двумя механизмами: периферическим (через подавление синтеза простагландинов) и центральным (обусловленным ингибированием синтеза простагландинов в центральной и периферической нервной системе), а также влиянием на биологическую активность других нейротропных субстанций, играющих ключевую роль в высвобождении медиаторов боли в спинном мозге. Кетопрофен снижает активность цитокинов, особенно ИЛ1 и ФНО α , высвобождающихся при активации лейкоцитов, которые играют существенную роль в воспалительном повреждении тканей. Кроме того, кетопрофен обладает антибрадикининовой активностью, стабилизирует лизосомальные мембраны, вызывает значительное торможение активности нейтрофилов у больных РА, подавляет агрегацию тромбоцитов.

Введение в состав кетопрофена лизинового соли существенно изменило фармакодинамику препарата. Лизин – аминокислота, входящая в состав белков, ежедневно по-

требляемая человеком с пищей. В лекарствах лизиновая соль находится в молекуле субстанции для получения соединений, растворимых в воде. В отличие от обычного кетопрофена, его лизиновая соль — быстрорастворимое соединение с нейтральным рН, не раздражающее слизистую оболочку ЖКТ, оно хорошо переносится пациентами даже при длительном применении [21–22].

Одним из важных аспектов эффективности терапии при аутоиммунных воспалительных заболеваниях, в частности при РА, является влияние препарата на синовит. Показано, что у больных со стойким синовитом коленного сустава лизиновая соль кетопрофена (ЛСК) успешно проникает в синовиальную жидкость, заметно снижая уровень ПГЕ₂ (ингибирование около 73%).

В России ЛСК зарегистрирована под двумя торговыми наименованиями: Артрозилен — для лечения острых и хронических заболеваний суставов и позвоночника у пациентов старше 18 лет и ОКИ — единственный из кетопрофенов, разрешенный к применению в педиатрической практике (у пациентов старше 6 лет в половинной дозе — 40 мг), обладающий противовоспалительной активностью и используемый для лечения симптомов гриппа, острых респираторных вирусных инфекций, болевого синдрома различной степени выраженности и локализации. Препарат не содержит глютен, поэтому не противопоказан детям с глютеновой болезнью [23]. Оба препарата характеризуются уникальным тройным механизмом анальгетического действия: периферического (за счет блокады цикла арахидоновой кислоты) и двойного центрального (снижение чувствительности болевых рецепторов головного мозга и блокада передачи болевого импульса в передних рогах спинного мозга). Жаропонижающее и анальгетическое действие начинается уже через 15 мин и длится до 8 ч [24, 25].

Липофильность и относительно небольшие размеры молекулы ОКИ определяют его способность легко проникать в воспаленную ткань в высоких концентрациях. Большое значение придается диффузии препарата через гематоэнцефалический барьер и его действию на центральные структуры болевой системы. Экспериментальные данные подтверждают равновесие концентрации несвязанной фракции ОКИ в плазме крови и ликворе. При этом центральный эффект препарата обусловлен не только блокадой ЦОГ2, но и иными механизмами, в частности влиянием на серотонинергическую антиноцицептивную систему.

Хотя в настоящее время нет прямых доказательств и исследований применения ОКИ для уменьшения симптомов легких вариантов коронавирусной инфекции (COVID-19), теоретически эти свойства препарата могут быть востребованы, в том числе для дополнительного купирования лихорадки, боли в мышцах и суставах. Установлено, что диссеминация SARS-CoV-2 из системного кровотока или через пластинку решетчатой кости может привести к поражению головного мозга и изменению обоняния (гипосмии), выраженному отеку слизистой носоглотки. ОКИ, обладая центральным механизмом действия и хорошо проникая через гематоэнцефалический барьер, теоретически может оказать противоотечное, анальгети-

ческое и жаропонижающее действие у пациентов с новой коронавирусной инфекцией.

ОКИ является универсальным анальгетиком с дополнительными гастропротективными свойствами. Хорошо известна роль оксида азота в защите слизистой оболочки желудка от повреждающего действия пепсина, хлористоводородной (соляной) кислоты и различных раздражающих веществ. Оксид азота способствует снижению секреции соляной кислоты, увеличивает слизеобразование, снижает активность провоспалительных медиаторов, активизирует ангиогенез и заживление пораженных слизистых оболочек. Улучшенная молекула ЛСК проявила не только фармакокинетические, фармакодинамические, клинические, но и гастропротективные свойства за счет увеличения концентрации в слизистой оболочке желудка гастропротективного протеина, NO-синтазы и снижения уровня провоспалительных маркеров (ИЛ8, NFκB). При изучении гистологического материала слизистой оболочки желудка было показано, что ее состояние при применении ЛСК не отличалось от такового при приеме плацебо. Подобной картины не наблюдалось в группах кетопрофена и лизина по отдельности [26].

Таким образом, ЛСК является универсальным анальгетиком, который может с успехом использоваться как для купирования острой, так и для длительного контроля хронической боли. Благоприятные фармакологические свойства определяют его преимущества по сравнению с другими НПВП при ургентном обезболивании, когда быстрота облегчения страданий имеет принципиальное значение. Наличие в арсенале врача разных лекарственных форм помогает при выборе стратегии обезболивающей терапии: для получения максимально быстрого эффекта в первые дни лечения может быть оправданно применение парентеральных форм ЛСК с последующим переходом на регулярный пероральный прием. При выборе анальгетической и противовоспалительной терапии у пациентов с низким сердечно-сосудистым и желудочно-кишечным риском может быть рекомендовано назначение как ДР, так и ЛСК (Артрозилен или ОКИ). При купировании острой боли быстрый обезболивающий эффект достигается посредством приема ДР, который по эффективности и скорости наступления эффекта сравним с в/м введением. Доза и длительность применения препарата подбираются индивидуально, при необходимости лечения в течение более 5 дней или наличии у пациента умеренного желудочно-кишечного риска возможен прием препарата в комбинации с ИПП.

Начало терапии ЛСК в виде в/в или в/м введений может быть показано в раннем послеоперационном периоде или при острых травмах у пациентов с выраженным болевым синдромом в комбинации с опиоидами для уменьшения дозы наркотических препаратов.

При лечении хронической боли возможно длительное использование ЛСК в капсулах, в том числе у пациентов пожилого возраста (в ряде случаев в комбинации с ИПП). ОКИ, обладая тройным механизмом действия и гастропротективным эффектом, является одним из немногих НПВП, разрешенных для применения у детей старше 6 лет.

1. Кукушкин МЛ. Алгоритмы диагностики и лечения боли в спине. Русский медицинский журнал. 2014;(11):844-8. [Kukushkin ML. Algorithms for diagnosis and treatment of back pain. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2014;(11):844-8. (In Russ.)].
2. Malanga G, Wolff E. Evidence-informed management of chronic low back pain with nonsteroidal anti-inflammatory drugs, muscle relaxants, and simple analgesics. *Spine J*. 2008 Jan–Feb;8(1):173–84. doi: 10.1016/j.spinee.2007.10.013.
3. Lee C, Straus WL, Balshaw R, et al. A comparison of the efficacy and safety of nonsteroidal antiinflammatory agents versus acetaminophen in the treatment of osteoarthritis: a meta-analysis. *Arthritis Rheum*. 2004 Oct 15;51(5):746–54. doi: 10.1002/art.20698.
4. Chen YF, Jobanputra P, Barton P, et al. Cyclooxygenase-2 selective nonsteroidal anti-inflammatory drugs (etodolac, meloxicam, celecoxib, rofecoxib, etoricoxib, valdecoxib and lumiracoxib) for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*. 2008 Apr;12(11):1-278, iii. doi: 10.3310/hta12110.
5. Stam W, Jansen J, Taylor S. Efficacy of etoricoxib, celecoxib, lumiracoxib, nonselective NSAIDs, and acetaminophen in osteoarthritis: a mixed treatment comparison. *Open Rheumatol J*. 2012;6:6–20. doi: 10.2174/1874312901206010006. Epub 2012 Apr 3.
6. Sieper J, Klopsch T, Richter M, et al. Comparison of two different dosages of celecoxib with diclofenac for the treatment of active ankylosing spondylitis: results of a 12-week randomised, double-blind, controlled study. *Ann Rheum Dis*. 2008 Mar; 67(3):323–9. Epub 2007 Jul 6.
7. Roelofs PD, Deyo RA, Koes BW, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for low back pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008 Jan 23;(1):CD000396. doi: 10.1002/14651858.CD000396.pub3.
8. Насонов ЕЛ. Анальгетическая терапия в ревматологии: путешествие между Сциллой и Харибдой. Клиническая фармакология и терапия 2003;12(1):64–9. [Nasonov EL. Analgesic therapy in rheumatology: a journey between Scylla and Charybdis. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya* 2003;12(1):64–9. (In Russ.)].
9. Каратеев АЕ, Насонов ЕЛ, Ивашкин ВТ и др. Рациональное использование нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации. Научно-практическая ревматология. 2018; 56(Прил 1):1–29. [Karateev AE, Nasonov EL, Ivashkin VT, et al. Rational use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Clinical recommendations. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2018;56(Pril 1):1–29. (In Russ.)].
10. Chen C, Bujanover S, Kareht S, Rapoport AM. Differential Pharmacokinetics of Diclofenac Potassium for Oral Solution vs Immediate-Release Tablets From a Randomized Trial: Effect of Fed and Fasting Conditions. *Headache*. 2015 Feb;55(2):265–75. doi: 10.1111/head.12483. Epub 2014 Dec 24.
11. Efficacy of diclofenac potassium sachets in migraine: a randomized, double-blind, cross-over study with diclofenac potassium tablets and placebo. Poster XII. Congress of International Headache Society (HIS), Kyoto-Japan, October 9–12, 2005.
12. Moran M. Double-blind Comparison of Diclofenac Potassium, Ibuprofen and Placebo in the treatment of ankle sprains. *J Int Med Res*. Mar–Apr 1991;19(2):121–30. doi: 10.1177/030006059101900205..
13. Verfaillie G, Knappe S, Corne L. A case of fatal necrotizing fasciitis after intramuscular administration of diclofenac. *Eur J Emerg Med*. 2002 Sep;9(3):270–3.
14. Rossi L, Conen D. Intramuscular injections—an outdated form of administration? 6 cases of Staphylococcus aureus sepsis following intramuscular injections. *Schweiz Med Wochenschr*. 1995 Aug 8;125(31–32):1477–82.
15. Rotman-Pikielny P, Levy Y, Eyal A, Shoenfeld Y. Pyomyositis or «injectiositis»—Staphylococcus aureus multiple abscesses following intramuscular injections. *Isr Med Assoc J*. 2003 Apr;5(4):295–6.
16. Каратеев АЕ, Погожева ЕЮ, Филатова ЕС и др. Есть ли альтернатива внутримышечным инъекциям диклофенака для контролирования сильной боли? Результаты рандомизированного, контролируемого частично слепого исследования ФОРСАЖ. Научно-практическая ревматология. 2020;58(4):387–94. [Karateev AE, Pogozheva EYu, Filatova ES, et al. Is there an alternative to intramuscular injections of diclofenac to control severe pain? The results of a randomized controlled partially blind study, the fast and the FORSAJE. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2020; 58(4):387–94. (In Russ.)].
17. Каратеев АЕ, Погожева ЕЮ, Лиля АМ и др. Ретроспективное наблюдательное исследование ДРАЙВ (Действенная и Рациональная Анальгезия: Выбор). Русский медицинский журнал. 2019;(9):62–6. [Karateev AE, Pogozheva EYu, Lila AM, et al. Retrospective observational study DRIVE (Effective and Rational Analgesia: the Choice). *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2019; (9):62–6. (In Russ.)].
18. Sarzi-Puttini P, Atzeni F, Lanata L, et al. Pain and ketoprofen: what is its role in clinical practice? *Reumatismo*. Jul–Sep 2010;62(3): 172–88. doi: 10.4081/reumatismo.2010.172.
19. Le Loet X. Safety of ketoprofen in the elderly: a prospective study on 20,000 patients. *Scand J Rheumatol Suppl*. 1989; 83:21–7. doi: 10.3109/03009748909101474.
20. Чичасова НВ, Иммаметдинова ГР, Каратеев АЕ и др. Эффективность и безопасность кетопрофена (кетонал) при ревматоидном артрите (клинико-эндоскопическое исследование). Научно-практическая ревматология. 2001;(1):47–52. [Chichasova NV, Immametdinova GR, Karateev AE, et al. Efficacy and safety of Ketoprofen (Ketonal) in rheumatoid arthritis (clinical and endoscopic examination). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2001;(1):47–52. (In Russ.)].
21. Marmo E, Ottavo R, Giordano L, et al. Experimental assessment of some pharmacodynamic features of ketoprofen lysine. Pain relief activity, antipyretic effects, antiinflammatory activity, antiplatelet aggregation activity and interference with the biosynthesis of prostaglandins. *Arch Sci Med (Torino)*. Jul–Sep 1980;137(3):387–404.
22. D’Arienzo M, Pennisi M, Zanolò G, Borsa M. Ketoprofen lysine: ketoprofen serum levels and analgesic activity. *Drugs Exp Clin Res*. 1984;10:863–6.
23. Kokki H. Ketoprofen pharmacokinetics, efficacy, and tolerability in pediatric patients. *Paediatr Drugs*. 2010 Oct 1;12(5):313–29. doi: 10.2165/11534910-000000000-00000.
24. Каратеев АЕ, Журавлева МВ, Алексеев ВВ и др. Эффективность комбинации различных лекарственных форм кетопрофена лизинового соли (Артрозилен®) у пациентов с выраженной мышечно-скелетной болью в реальной клинической практике. Результаты исследования КУЛОН (Кетопрофен: Удовлетворенность Лечением и Оценка Нежелательных явлений). Клиническая фармакология и терапия. 2013;(4):23–30. [Karateev AE, Zhuravleva MV, Alekseev VV, et al. The effectiveness of the combination of various dosage forms of Ketoprofen lysine salt (Arthrolylene®) in patients with severe musculoskeletal pain in real clinical practice. Results of the KULON study (Ketoprofen: Treatment Satisfaction and assessment of Adverse events). *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya*. 2013;(4):23–30. (In Russ.)].
25. Амирджанова ВН. Нестероидные противовоспалительные препараты: нелегкий выбор обезболивания при операциях на суставах. Научно-практическая ревматология. 2017;55(5):555–9. [Amirdzhanova VN. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs: the difficult choice of pain relief for joint operations. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2017;55(5): 555–9. (In Russ.)].
26. Cimini A, Brandolini L, Gentile R, et al. Gastroprotective effects of L-lysine salification of ketoprofen in ethanol-injured gastric mucosa. *J Cell Physiol*. 2015 Apr;230(4): 813–20. doi: 10.1002/jcp.24809.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

10.12.2020/23.01.2021/25.01.2021

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

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

This article has been supported by CSC. 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.

Амирджанова В.Н. <https://orcid.org/0000-0001-5382-6357>

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

Энтезит – ключ к диагнозу спондилоартрита, акцент на псориатический артрит

Егудина Е.Д.¹, Триполка С.А.²

¹Клиника современной ревматологии, Киев; ²Коммунальное некоммерческое предприятие Харьковского областного совета «Областная клиническая больница», Харьков

¹Украина, 08700, Киев, ул. Днепровская набережная, 25; ²Украина, 61000, Харьков, проспект Независимости, 13

Энтезит – характерный клинический признак спондилоартритов (SpA), который проявляется воспалением мест прикрепления сухожилия или связки к кости или суставной капсуле. Важность выявления энтезита для диагностики SpA подтверждается включением его в классификационные критерии псориатического артрита (PsA) – CASPAR – и в классификационные критерии SpA Международной группы по изучению спондилоартритов – ASAS. Энтезит может быть первым клиническим признаком дебюта SpA, а также ведущим симптомом, существенно влияющим на выбор тактики терапии. Энтезит встречается у 30–50% пациентов со SpA и ассоциируется с высокой активностью заболевания, большей выраженностью боли и худшим качеством жизни. Частота энтезита, выявляемого при УЗИ, у пациентов с PsA приблизительно в 4 раза выше, чем у пациентов с анкилозирующим спондилитом, и взаимосвязана с тяжестью заболевания.

В представленном обзоре литературы рассмотрены современные данные, касающиеся патофизиологии, диагностики и лечения энтезита. Недавние исследования подчеркивают необходимость использования для диагностики энтезита визуализационных методов исследования, так как они обладают более высокой чувствительностью и специфичностью по сравнению с результатами клинического обследования. Данные о влиянии синтетических базисных противовоспалительных препаратов на энтезит весьма многочисленны, тогда как таргетные и генно-инженерные биологические препараты показали высокую эффективность в его лечении по сравнению с плацебо. Предварительные данные свидетельствуют о том, что для подавления воспаления в энтезисах воздействие на интерлейкин (ИЛ) 17 или ИЛ12/23 может быть более эффективным, чем на фактор некроза опухоли α .

Ключевые слова: энтезит; спондилоартрит; псориатический артрит; ультразвуковое исследование; базисные противовоспалительные препараты; генно-инженерные биологические препараты.

Контакты: Елизавета Давидовна Егудина; elizavetaegudina@gmail.com

Для ссылки: Егудина ЕД, Триполка СА. Энтезит – ключ к диагнозу спондилоартрита, акцент на псориатический артрит. Современная ревматология. 2021;15(1)79–86. DOI: 10.14412/1996-7012-2020-3-79-86

Enthesitis is a clue to the diagnosis of spondyloarthritis, focus on psoriatic arthritis

Yehudina Ye.D.¹, Trypolka S.A.²

¹Clinic of Modern Rheumatology, Kyiv, Ukraine; ²Regional Clinical Hospital, Kharkiv, Ukraine

¹25, Dneprovskaya naberezhnaya, Kyiv 08700, Ukraine; ²13, Nezavisimosry prospect, Kharkiv 61000, Ukraine

Enthesitis is a common clinical feature of spondyloarthritis (SpA), characterized by inflammation of the tendon or ligament attachment site to a bone or joint capsule. The importance of detecting enthesitis for the diagnosis of SpA is confirmed by its inclusion in the classification criteria for psoriatic arthritis (PsA) – CASPAR – and in the classification criteria for SpA of the international group for the study of spondyloarthritis – ASAS. Enthesitis may be the first clinical sign of SpA, as well as the leading symptom that significantly influences the therapeutic choice. Enthesitis occurs in 30–50% of patients with SpA and is associated with high disease activity, more severe pain and worse quality of life. The frequency of enthesitis detected by ultrasound in patients with PsA is approximately 4 times higher than in patients with ankylosing spondylitis and is associated with the severity of the disease.

The review presents current data on the pathophysiology, diagnosis and treatment of enthesitis. Recent studies emphasize the role of imaging methods for the diagnosis of enthesitis due to their higher sensitivity and specificity compared to clinical examination. There is very limited information on the effect of synthetic disease-modifying antirheumatic drugs on enthesitis, while targeted drugs and biologic therapy have shown high efficacy in its treatment compared to placebo. Preliminary evidence suggests that targeting interleukin (IL) 17 or IL12/23 may be more effective in enthesitis inflammation suppression than tumor necrosis factor α inhibition.

Keywords: enthesitis; spondyloarthritis; psoriatic arthritis; ultrasonography; disease-modifying antirheumatic drugs; biological therapy

Contact: Yelizaveta Davidovna Yehudina; elizaveraegudina@gmail.com

For reference: Yehudina YeD, Trypolka SA. Enthesitis is a clue to the diagnosis of spondyloarthritis, focus on psoriatic arthritis. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2021;15(1)79–86. DOI: 10.14412/1996-7012-2020-3-79-86

Энтезисы (ЭТ) – анатомическая область, в которой сухожилия, связки, суставная капсула прикрепляются к кости и которая характеризуется особой гистологической структурой, представленной постепенным переходом сухожилия в кость посредством хрящевой зоны. Основная функция ЭТ – снижение риска разрыва сухожилия или связки в области сухожильно-костного перехода [1]. *Энтезит*, определяемый как воспаление места прикрепления сухожилия или связки к кости или суставной капсуле, считается основным патогенетическим и клиническим признаком спондилоартритов (СпА), в том числе псориатического артрита (ПсА), реактивного артрита и аксиального СпА (аксСпА). Важность выявления энтезита для диагностики СпА подтверждается включением его в классификационные критерии ПсА (Classification criteria for Psoriatic Arthritis, CASPAR) и классификационные критерии СпА Международной группы по изучению спондилоартритов (Assessment of SpondyloArthritis International Society, ASAS) [2, 3]. Энтезит может быть первым клиническим признаком дебюта СпА, а также ведущим симптомом, существенно влияющим на выбор тактики терапии [3].

В патогенезе энтезита большую роль играют биомеханические нарушения, опосредованная простагландином E_2 (ПГЕ₂) вазодилатация, врожденные иммунные ответы и гиперпродукция некоторых цитокинов [1]. Лучшее понимание механизмов развития энтезита в последние годы позволило более целенаправленно подходить к лечению пациентов, страдающих ПсА и СпА. В настоящем обзоре литературы рассмотрены последние данные, касающиеся патофизиологии, диагностики и лечения энтезита в клинической практике.

Строение ЭТ и патогенез энтезита

ЭТ, как правило, расположены вне сустава, за пределами суставной капсулы, и прикрепляются к поверхности надкостницы. При СпА в основном поражаются ЭТ фиброзно-хрящевые типа, отличительная черта которых – компактность зоны прикрепления к кости и присутствие в их составе фиброзного (волоконистого) хряща. Четкая ориентация пучков сухожильных коллагеновых волокон, проникающих в хрящевую часть ЭТ, и далее их веерообразное расхождение в фиброзном хряще, наличие богатых клетчаткой участков с вкраплениями фибробластов, хондроцитов и белков хрящевого матрикса образуют уникальную структуру, обеспечивающую плавное преобразование механических сил, а также прочность прикрепления сухожилий и мышц к костной ткани [1].

Частью структур ЭТ являются резидентные мезенхимальные клетки, которые способны дифференцироваться в хондроциты или остеобласты [1], а также «резидентные» иммунные клетки, такие как CD-Т-клетки и врожденные лимфоидные клетки 3-го типа (ILC3) [4], играющие, как предполагают, значимую роль в инициации воспаления.

Механический стресс как триггер развития энтезита

Механический стресс рассматривается как основной триггер возникновения энтезита [5]. У здоровых лиц энтезит могут спровоцировать повторные травмы, например в результате тяжелой физической работы или занятий спортом. Типичным примером является латеральный эпикондилит (так называемый локоть теннисиста), обычно проходящий самостоятельно при отсутствии повторяющихся нагрузок. Причина, по которой пациенты с ПсА или СпА более

подвержены развитию энтезита, неясна. Нет убедительных доказательств того, что механизм воспалительных реакций в ЭТ при этих заболеваниях и при энтезите, который развивается после механической перегрузки, принципиально различается. Однако предполагают, что больные ПсА и СпА имеют патологическую реакцию даже на незначительный механический стресс или травму и что эта реакция обусловлена рядом генетических факторов [6], в частности полиморфизмом гена рецептора интерлейкина (ИЛ) 23. а также локальной экспрессией хемокинов, таких как CXCL1 и CCL2, обеспечивающих миграцию иммунных клеток к участкам повреждения [7].

Активация системы врожденного иммунитета при распознавании сигналов опасности, по-видимому, является центральным механизмом развития энтезита, а также его хронизации, когда такие сигналы опасности не контролируются надлежащим образом [8]. Связанные с болезнью молекулярные паттерны могут быть запущены механическими, инфекционными или другими триггерами, которые приводят к активации каскада медиаторов воспаления, что в итоге вызывает развернутую клиническую картину энтезита.

Роль медиаторов воспаления в развитии энтезита

ПГЕ₂ – ранний медиатор воспалительного ответа при повреждении ЭТ, и основным доказательством этого является эффективность лечения энтезита нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП). S.M. Paulissen и соавт. [9] показали, что стимуляция циклооксигеназы 2, вызванная воспалением, способствует продукции ПГЕ₂, который, в свою очередь, играет важную роль в активации Th17-клеток и выработке ими ИЛ17А. Вазодилатация, запускаемая ПГЕ₂, активирует ненаправленную миграцию нейтрофилов через транскортикальные сосуды, которые формируются остеокластами внутри компактной кости, высланной эндотелиальными клетками [10].

ИЛ23 считается одним из важнейших цитокинов, которые участвуют в развитии воспаления и ремоделировании кости при СпА, особенно при ПсА [11]. В исследовании J.P. Sherlock и соавт. [11] было продемонстрировано, что ИЛ23 может индуцировать энтезиальное воспаление путем воздействия на ранее не идентифицированную популяцию CD3+CD4–CD8–энтезиальных резидентных лимфоцитов, что приводит к повышенной экспрессии эффекторных медиаторов в ЭТ, включая фактор некроза опухоли α (ФНО α), ИЛ6, ИЛ22, ИЛ17. Также в этой работе на животной модели коллаген-антитело-индуцированного артрита было показано, что сверхэкспрессия ИЛ23 приводит к воспалению в корне аорты, цилиарном теле, поражение которых характерно и для пациентов со СпА [11].

К ключевым факторам, потенцирующим воспалительный ответ в ЭТ, относят ИЛ17, поскольку он стимулирует синтез других медиаторов воспаления, таких как гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор, ПГЕ₂ и ИЛ8, которые усиливают миграцию нейтрофилов к месту воспаления, а последние участвуют в воспалительном каскаде за счет высвобождения протеаз и активных форм кислорода [1].

Иммунные клетки, такие как CD-Т и ILC3, считающиеся основным источником ИЛ17 [4], концентрируются в энтезиальных структурах, в связи с этим предполагают, что они могут продуцировать ИЛ17 непосредственно в ЭТ, спо-

собствуя локальному привлечению эффекторных клеток воспаления. Хотя сегодня большинство исследований сфокусировано на изучении ИЛ17А в качестве основного медиатора, вызывающего энтезит, вполне возможно, что другие цитокины семейства ИЛ17, в частности ИЛ17F, проявляют аналогичные свойства и усиливают воспаление [1].

Энтезит — причина костной пролиферации

Наряду с болью и нарушением функции образование новой костной ткани является ключевой особенностью хронического воспаления в области ЭТ. В зависимости от того, какие структуры вовлечены, локальный избыточный рост костной ткани может привести к формированию как периферических энтезофитов (например, пяточная шпора), так и синдесмофитов в позвоночнике. Считается, что образование новой кости инициируется резидентными мезенхимными клетками, которые пролиферируют, а затем дифференцируются в хондробласты и остеобласты, что вызывает периостальное утолщение кости [12].

Выявлено несколько медиаторов воспаления, вовлеченных в патогенез энтезита, опосредующих ремоделирование костной ткани: ПГЕ₂, являющийся сильным индуктором дифференцировки остеобластов, ИЛ17, усиливающий мезенхимальные реакции, связанные с пролиферацией кости, и ИЛ22, синтезируемый одновременно с активацией ИЛ23, который тоже играет роль в формировании новой костной ткани [13]. Следует отметить, что ИЛ17 и ИЛ23 также обладают остеокластогенными свойствами, чем объясняется системная потеря костной ткани при ПсА и СпА [14].

Кроме того, известно, что эти ИЛ активируются в процессе заживления переломов и участвуют в формировании новой кости [15]. Показано, что активация сигнального пути Wnt и костного морфогенетического белка (BMPs), которая происходит во время формирования энтезофитов, необходима и для образования новой кости после перелома [16]. Такие процессы восстановления можно рассматривать как реакцию организма на воспаление ЭТ и потенциальную попытку стабилизировать структуры опорно-двигательного аппарата. Можно заключить, что образование новой костной ткани сопровождается потерей функции «гибкого» межкостного соединения с последующим формированием фиксированного костного анкилоза.

Клиническое значение энтезита

Энтезит встречается у 30–50% пациентов со СпА и сопровождается высокой активностью заболевания, большей выраженностью боли и худшим качеством жизни [17]. У пациентов с ПсА энтезит выявляется при УЗИ приблизительно в 4 раза чаще, чем у пациентов с анкилозирующим спондилитом (АС), и ассоциирован с большей тяжестью заболевания [18]. Недавние исследования показали связь энтезита с тяжестью аксиального поражения при ПсА [19], более высоким уровнем боли в спине [20] и повреждением позвоночника [18]. Кроме того, у пациентов с энтезитом обнаружена более высокая частота дактилита, теносиновита и увеита, чем у больных без такового [21]. Неудивительно, что пациенты с энтезитом имеют худшее качество жизни и исходы как на ранних, так и на продвинутых стадиях заболевания [20, 21]. Эти данные свидетельствуют о том, что энтезит является маркером тяжести течения заболевания при СпА.

Сложность диагностики энтезита

Для количественной оценки энтезита предложено несколько индексов [22]. Однако единого мнения относительно преимуществ какого-либо из них нет. В рандомизированных клинических исследованиях (РКИ) наиболее часто используют Маастрихтский индекс счета энтезитов при АС (Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score, MASES), индекс Канадского исследовательского консорциума спондилоартрита (Spondyloarthritis Research Consortium of Canada, SPARCC) и Лидский индекс энтезитов (Leeds Enthesitis Index, LEI). P.J. Mease и соавт. [23] сравнили индексы LEI, SPARCC и MASES у пациентов с неспориатическим периферическим СпА, получавших лечение адалимумабом (АДА). Отмечено, что индексы LEI и SPARCC обладают лучшей дискриминационной способностью при оценке эффективности лечения по сравнению с MASES, вероятно, из-за большего количества оцениваемых ими ЭТ. Однако в недавно опубликованном исследовании P.E. Palominos и соавт. [24] было показано, что индекс MASES имеет тесную взаимосвязь с показателями активности заболевания и функциональной способности как при аксиальном, так и при периферическом СпА. В целом выбор способа оценки энтезита зависит от условий, в которых он будет использоваться — клиническая практика или РКИ, а также исследуемой популяции — пациенты с акСпА или с ПсА.

Клиническая оценка энтезита основывается на выявлении боли в ЭТ при давлении на него с такой силой, чтобы ногтевое ложе специалиста, выполняющего этот тест, побелело примерно на одну пятую от кончика ногтя [22]. Ошибки при диагностике энтезита могут быть вызваны рядом причин: различиями в степени давления на ЭТ, порогом болевой чувствительности у пациента, иррадиацией боли от рядом расположенного сустава. При физикальном осмотре сложно выявить различия между тендинитом и энтезитом и тем более обнаружить более специфические признаки последнего, такие как эрозии или энтезофиты [25]. Кроме того, при клиническом осмотре энтезит может ошибочно диагностироваться у пациентов с фибромиалгией из-за наличия у них повышенной чувствительности в энтезиальных местах [26]. Поскольку клинический диагноз энтезита основывается главным образом на субъективных показателях, он часто не столь точен и может быть спутан с другими проявлениями. Применение методов визуализации для оценки воспаления ЭТ еще раз продемонстрировало ограничения диагностики только по клиническим признакам.

Преимущества визуализационных методов исследования

Информативность магнитно-резонансной томографии (МРТ) и УЗИ в выявлении воспаления выше, чем клинического исследования, что позволяет более широко их использовать с целью диагностики и мониторинга лечения энтезита у пациентов со СпА. МРТ обладает высокой чувствительностью в обнаружении воспалительных изменений мягких тканей, таких как отек сухожилий и усиление сигнала в местах прикрепления их к костной ткани [27]. Однако МРТ-сигналы могут быть низкими в областях, в которых отсутствует накопление воды, что приводит к ограниченной визуализации остеоита, который имеет решающее значение для диагностики энтезита. Кроме того, отек костного мозга может выявляться при других заболеваниях

Преимущества и недостатки МРТ и УЗИ
Advantages and disadvantages of MRI and ultrasonography

УЗИ		МРТ	
Преимущества	Недостатки	Преимущества	Недостатки
1. Визуализация при различных уровнях нагрузки 2. Возможность динамического наблюдения 3. Сканирование под разными углами 4. Низкая стоимость 5. Использование для мониторинга эффективности лечения	1. Затруднение визуализации при высоком ИМТ 2. Зависимость оценки от квалификации врача	1. Режим подавления жира с/без контрастирования гадолинием – наиболее чувствительный метод визуализации активного энтезита 2. Одновременное выявление перинтезиального воспаления и остеоита костного мозга	1. Оценка одной или нескольких выбранных областей 2. Большая длительность исследования 3. Высокая стоимость 4. Наличие энтезита может маскироваться синовитом

Примечание. ИМТ – индекс массы тела.

Note. ИМТ (BMI) – body mass index.



Рис. 1. Медиальный эпикондилит у пациента с ПсА: а – В-режим (серая шкала). Энтезит мышц разгибателей предплечья (стрелка); б – усиление сигнала в режиме ЭД. Признаки воспаления (стрелка)

Fig. 1. Medial epicondylitis in a patient with PsA: а – В-mode (gray scale). Enthesitis of the forearm extensor muscles (arrow); б – signal intensification in ED mode. Signs of inflammation (arrow)



Рис. 2. Энтезит ахиллова сухожилия (серая стрелка), эрозии пяточной кости у пациента с ПсА (белая стрелка)

Fig. 2. Enthesitis of the Achilles tendon (gray arrow), erosion of the calcaneus in a patient with PsA (white arrow)

ях, таких как ревматоидный артрит (РА) и остеоартрит [28]. До недавнего времени не было общепринятых систем МРТ-оценки энтезита. В 2019 г. рабочая группа по оценке исходов РА в клинических исследованиях (Outcome Measures in Rheumatoid Arthritis Clinical Trials, OMERACT) разработала и валидировала шкалу МРТ-счета воспалительных изменений в ЭТ при СпА/ПсА, используя в качестве модели область пятки [29]. Следует отметить, что МРТ имеет ряд ограничений, в первую очередь связанных с визуализацией только одной суставной области. МРТ всего тела (Whole-body magnetic resonance imaging, WBMRI) может отчасти решить эту проблему, так как позволяет определить множественные энтезиальные повреждения, в связи с этим OMERACT недавно предложила систему оценки WBMRI для периферических суставов и ЭТ [30]. Однако для более широкого внедрения этого метода необходима валидация процедуры исследования, в том числе на группе контроля, которой могут быть пациенты с фибромиалгией или высоким индексом массы тела (ИМТ). В целом предложенные системы оценки зависят от квалификации специалистов и, таким образом, могут быть наиболее полезными при проведении клинических исследований и в меньшей степени – в клинической практике. Кроме того, МРТ остается менее практичной в отношении стоимости и доступности, чем другие методы.

УЗИ по сравнению с МРТ имеет дополнительные преимущества в диагностике энтезита – доступность, низкая стоимость и возможность частой оценки в динамике (см. таблицу). При УЗИ обычно используют два режима: В-режим (серая шкала) для выявления типичных для поражения ЭТ изменений, таких как утолщение, гипохогенность, энтезофиты, эрозии, и режим энергетического доплера (ЭД) для дифференциальной диагностики активного воспаления с механическим повреждением (рис. 1, 2).

Рабочая группа OMERACT по оценке УЗИ определила энтезит как наличие гипохогенного и/или утолщенного сухожилия в пределах 2 мм от мест прикрепления к корковому слою кости, которое имеет активный сигнал в режиме ЭД, с возможным наличием эрозий и энтезофитов/кальцификатов [31]. Это определение УЗИ-признаков энтезита вызвало ряд дебатов, из-за спорности установления диагноза в связи с возможностью вовлечения соседних с ЭТ структур, в частности суставной сумки [32], что согласуется с концепцией энтезита как «органа», который представляет собой нечто большее, чем просто место прикрепления сухожилия к кости [1].

Несколько шкал ультразвуковой оценки были разработаны для диагностики энтезита и мониторинга ответа на лечение [32]. Большинство из них достаточно надежны и чувствительны, но фокусируются преимущественно на ЭТ нижних

конечностей, изменения в которых могут быть результатом физической активности, ожирения и старения [33]. ЭТ верхних конечностей, например пальцев, которые менее подвержены биомеханическому стрессу, могут быть более специфичными для оценки активности воспалительного процесса. Недавнее исследование С. Масиа-Villa и соавт. [34] показало, что перитендинит разгибателей пястно-фаланговых суставов может быть ассоциирован с энтезитом при ПсА.

Считается, что энтезит является первоначальным местом воспаления при СпА, что расширяет возможности изучения доклинических стадий заболевания и ранней диагностики. Кроме того, в ряде работ была отмечена более высокая распространенность сонографического энтезита у пациентов с псориазом по сравнению со здоровыми лицами (контроль), что потенциально может использоваться для прогнозирования эволюции ПсА [35]. В целом визуализационные методы исследования являются более чувствительными и специфичными инструментами ранней диагностики энтезита, чем физикальное обследование.

Лечение

Несмотря на значительные успехи в лечении СпА и появление новых лекарственных средств, нацеленных на различные цитокины, специальные РКИ для оценки исходов лечения энтезита не проводились. Однако в недавних клинических исследованиях, включавших пациентов со СпА и ПсА, получена важная информация об эффективности генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП). Большая часть данных касается ПсА, так как при АС и аскСпА энтезит систематически не оценивался.

В клинической практике одной из целей лечения является устранение симптомов и предотвращение их рецидива, а также недопущение необратимых повреждений. Лечение энтезита ранее ограничивалось НПВП, которые позволяют в ряде случаев контролировать его симптомы и способствуют замедлению образования новой костной ткани [1]. Локальные инъекции глюкокортикоидов (ГК) часто используются в клинической практике при поражении периферических ЭТ, но лишь в немногих исследованиях оценивалась их эффективность. Показания к применению ГК имеют отличия в разных рекомендациях из-за отсутствия прямых доказательств их эффективности. Так, в рекомендациях GRAPPA (Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis) 2016 г. назначение инъекций ГК рассматривается с большой осторожностью в связи с риском разрыва сухожилий на фоне такого лечения [36]. ASAS/EULAR (European League against Rheumatism) 2016 г. предлагают использовать инъекции ГК в качестве дополнительного метода лечения энтезита при СпА в случаях недостаточной эффективности НПВП [37]. И если в рекомендациях ACR (American College of Rheumatology) 2018 г. по лечению ПсА локальная терапия ГК вообще не упоминается [38], то в рекомендациях EULAR 2019 г. есть указание на применение при ПсА локальных инъекций ГК при неэффективности НПВП у пациентов с поражением определенных ЭТ [39].

Что касается использования синтетических базисных противовоспалительных препаратов (сБПВП), то метотрексат (МТ) обладает некоторой эффективностью при энтезите, хотя значительно меньшей, чем при синовите [40]. В многоцентровом открытом РКИ TICOPA у 25,7% пациентов с ПсА было отмечено полное разрешение энтезита через

12 нед применения МТ: медиана изменения показателя равнялась 0 [40]. В РКИ SEAM-PsA, в котором сравнили эффективность применения МТ и этанерцепта (ЭТЦ) в виде монотерапии и их комбинации при раннем ПсА, полное купирование энтезита в группе монотерапии МТ было достигнуто только у 22,9% пациентов [41]. В других работах также не была доказана эффективность сБПВП при энтезите, и поэтому данную группу препаратов не рекомендуют использовать у таких пациентов.

Ингибитор фосфодиэстеразы 4 апремиласт (АП), таргетный синтетический БПВП (тсБПВП), одобренный для лечения ПсА, эффективен при энтезите. АП косвенно ингибирует ИЛ17А, ИЛ23 и ФНО α , а также миграцию нейтрофилов, подавляя синтез ключевых цитокинов, участвующих в патогенезе энтезита. В сравнительном анализе данных исследований PALACE 1–3 через 24 нед лечения не получено значимых различий между АП и плацебо, энтезит был купирован у 27,5 и 22,5% пациентов соответственно [42]. Однако при долгосрочном наблюдении количество пациентов, достигших полного разрешения энтезита (по индексу MASES) на фоне терапии АП, увеличилось до 55 и 62,4% соответственно через 3 и 5 лет [43]. Аналогичные результаты отмечены при лечении бионаивных пациентов с ПсА: через 16 нед лечения индекс GEI (Gladman Enthesitis Index), равный 0, был зафиксирован у 46,4% пациентов группы АП и 33,3% пациентов группы плацебо [44]. Позитивная динамика на фоне терапии АП наблюдалась в течение всего периода исследования (52 нед), к концу которого у 69,8% больных было достигнуто полное разрешение энтезита.

Другим пероральным тсБПВП, успешно применяющимся при энтезите, является ингибитор янус-киназы (ЯК) тофацитиниб (ТОФА). Объединенный анализ двух исследований – OPAL Broaden и OPAL Beyond – показал, что среди пациентов, у которых наблюдалось полное купирование энтезита через 3 мес лечения, доля получавших ТОФА была выше, чем доля использовавших плацебо: по индексу LEI – 36,7 и 21,5% и по индексу SPARCC – 29,4 и 23,5% соответственно [45].

Филготиниб (ФИЛ) – еще один ингибитор ЯК, который был изучен при ПсА. В исследовании EQUATOR среди бионаивных пациентов с ПсА доля лиц с полным разрешением энтезита по индексу LEI была выше в группе ФИЛ, чем в группе плацебо (разница составила 26%). В то же время при оценке индекса SPARCC статистически значимых различий не отмечено, хотя разница в эффективности равнялась 12% в пользу ФИЛ [46]. Эти результаты являются многообещающими и предоставляют выбор пациентам, которые предпочитают пероральные формы препаратов.

Об эффективности при энтезите ингибиторов ФНО α (иФНО α), одобренных при ПсА и АС, можно судить по данным ряда работ. Так, в открытом исследовании ACCLAIM через 12 нед терапии АДА выявлено статистически значимое купирование энтезита ахиллова сухожилия и подошвенной фасции у больных ПсА [47]. Схожие результаты были получены P.J. Mease и соавт. [23], которые отметили полное разрешение энтезита через 24 нед терапии АДА у 33% пациентов по сравнению с 19,3% больных, получавших плацебо.

Высокая эффективность ЭТЦ при ПсА была продемонстрирована в исследованиях PRESTA [48] и SEAM-PsA [41]. В первом уменьшение выраженности энтезита отмечено у

81,3% случаев, во втором – в 52,6% при монотерапии и в 47,5% при комбинации с МТ. По данным исследования IMPACT, на 24-й неделе количество пациентов с ПсА, имевших активный энтезит, в группе инфликсимаба составило 20%, а в группе плацебо – 37% [49]. Появившиеся позже иФНОα – цертолизумаба пэгол (ЦЗП) и голимумаб (ГЛМ), – предоставили дополнительные доказательства эффективности данной группы препаратов в лечении энтезита. По данным исследования GO-REVEAL, уменьшение индекса MASES отмечено у 46% пациентов через 24 нед применения ГЛМ в дозе 50 мг каждые 4 нед, а на 52-й неделе их количество увеличилось до 54% [50]. В исследовании RAPID-ПсА через 24 нед лечения динамика снижения индекса LEI по сравнению с исходным уровнем была значительно выше в группе ЦЗП (среднее изменение -2,0 для 200 мг каждые 2 нед и -1,8 для 400 мг каждые 4 нед) по сравнению с плацебо (-1,1) [51]. Достигнутый эффект сохранился в течение 4 лет наблюдения, при этом у большинства пациентов отмечено полное разрешение энтезита [52]. Таким образом, имеются доказательства высокого уровня, свидетельствующие об эффективности иФНОα в лечении энтезита.

Получено много убедительных данных об эффективности при энтезите устекинумаба (УСТ) – ингибитора ИЛ12/23p40, – который статистически более значимо уменьшал проявления энтезита у больных ПсА с периферическими и аксиальными симптомами по сравнению с плацебо [53]. I. В. McInnes и соавт. [54] установили, что эффективность данного препарата не зависела от предшествующего использования сБПВП и продолжительности заболевания. Эффективность УСТ подтверждена и в наблюдательных исследованиях при периферическом ПсА, в том числе в качестве терапии первой линии или при предшествующей неэффективности других ГИБП [55]. Значительное снижение среднего показателя LEI (1,2–0,5) было отмечено через 24 мес у всех пациентов, которые получали УСТ. В то же время эффективность препарата в отношении аксиальных проявлений СпА не доказана.

По данным III фазы РКИ, гуселькумаб, ингибитор ИЛ23p19, также показал многообещающие результаты в отношении лечения энтезита при ПсА. Объединенные данные исследований DISCOVER-1 и DISCOVER-2 продемонстрировали, что у 44,9 и 49,6% пациентов, получавших этот препарат каждые 4 и 8 нед соответственно, наблюдалось полное купирование энтезита по сравнению с 29,4% в группе плацебо [56].

Еще один класс препаратов, оказывающих положительное влияние при энтезите, – ингибиторы ИЛ17 (иИЛ17). Объединенный анализ исследований ПсА (FUTURE 2–5) и AC (MEASURE 2) показал преимущества 300 и 150 мг секукинаумаба (СЕК) в достижении полного разрешения энтези-

та по сравнению с плацебо: 53,2 и 44,4% против 29% соответственно [57]. Иксекизумаб (ИКС) также продемонстрировал эффективность при энтезите в исследованиях SPIRIT-P1 и SPIRIT-P2 [58]. В то же время у пациентов с ПсА на фоне терапии бродалумабом не обнаружено статистически значимого снижения активности энтезита по сравнению с плацебо. Тем не менее у пациентов, получавших более высокие дозы данного препарата, наблюдалось уменьшение выраженности клинических признаков энтезита [59]. Таким образом, все приведенные исследования представили убедительные доказательства того, что иИЛ17 эффективны в лечении энтезита.

Проведено небольшое количество непрямых исследований, в которых сравнивались препараты с различным механизмом действия, все они показали противоречивые результаты. В метаанализе, в котором сопоставляли эффективность ГИБП и плацебо при энтезите, не выявлено различий между иФНОα и иИЛ17 и иИЛ23 [60]. Вместе с тем в сравнительно небольшом и незаслепленном исследовании ECLIPSA, в котором в качестве первичной конечной точки оценивалась динамика индекса SPARCC у больных ПсА через 24 нед лечения ГИБП, основной конечной точки достигли 73,9% пациентов, получавших УСТ, и только 41,7% пациентов, использовавших иФНОα [61]. В исследовании SPIRIT-H2H обнаружено преимущество ИКС перед АДА в отношении уменьшения индекса SPARCC (56,6% против 45% соответственно), но не индекса LEI (59,7% против 55,1% соответственно) [62]. Это расхождение в результатах, вероятно, объясняется тем, что с помощью индекса SPARCC оценивается большее число ЭТ, чем с помощью индекса LEI. Оба исследования выявили преимущество УСТ и ИКС перед АДА и при псориазе.

Эти новые данные свидетельствуют о том, что иИЛ17 и иИЛ23 могут быть препаратами первой линии терапии у больных ПсА с наличием энтезита. Однако, чтобы сформулировать окончательные рекомендации, необходимы дополнительные прямые сравнительные исследования различных ГИБП при ПсА. Подобные прямые исследования пока не проводились.

З а к л ю ч е н и е

Энтезит является важным отличительным признаком СпА, лечение которого остается сложной задачей. Будущие исследования должны быть направлены на определение оптимального метода визуализации, который может использоваться в клинической практике для ранней диагностики и мониторинга эффективности терапии. Необходимо также разработать алгоритмы персонализированного подхода к выбору лечения энтезита при СпА.

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

- Schett G, Lories RJ, D'Agostino MA, et al. Enthesitis: from pathophysiology to treatment. *Nat Rev Rheumatol*. 2017 Nov 21; 13(12):731-41. doi: 10.1038/nrrheum.2017.188.
- Taylor W, Gladman D, Helliwell P, et al. Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study. *Arthritis Rheum*. 2006 Aug;54(8):2665-73. doi: 10.1002/art.21972.
- Watad A, Bridgwood C, Russell T, et al. The early phases of ankylosing spondylitis: emerging insights from clinical and basic science. *Front Immunol*. 2018 Nov 16;9:2668. doi: 10.3389/fimmu.2018.02668. eCollection 2018.
- Cuthbert RJ, Fragkakis EM, Dunsmuir R, et al. Group 3 innate lymphoid cells in human enthesitis. *Arthritis Rheumatol*. 2017 Sep;69(9):1816-22. doi: 10.1002/art.40150. Epub 2017 Aug 8.
- Jacques P, Lambrecht S, Verheugen E, et al. Proof of concept: enthesitis and new bone formation in spondyloarthritis are driven by mechanical strain and stromal cells. *Ann Rheum Dis*. 2014 Feb;73(2):437-45. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203643. Epub 2013 Aug 6.
- Eder L, Law T, Chandran V, et al. Association between environmental factors and onset of psoriatic arthritis in patients with psoriasis.

- Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011 Aug; 63(8):1091-7. doi: 10.1002/acr.20496.
7. Cambre I, Gaublumme D, Bursens A, et al. Mechanical strain determines the site-specific localization of inflammation and tissue damage in arthritis. *Nat Commun*. 2018 Nov 5; 9(1):4613. doi: 10.1038/s41467-018-06933-4.
8. Czegley C, Gillmann C, Schauer C, et al. A model of chronic enthesitis and new bone formation characterized by multimodal imaging. *Dis Model Mech*. 2018 Aug 30;11(9): dmm034041. doi: 10.1242/dmm.034041.
9. Paulissen SM, van Hamburg JP, Davelaar N, et al. Synovial fibroblasts directly induce Th17 pathogenicity via the cyclooxygenase/prostaglandin E2 pathway, independent of IL-23. *J Immunol*. 2013 Aug 1;191(3):1364-72. doi: 10.4049/jimmunol.1300274. Epub 2013 Jul 1.
10. Ritchlin C, Adamopoulos IE. Go with the flow- hidden vascular passages in bone. *Nat Metab*. 2019 Feb;1(2):173-74. doi: 10.1038/s42255-018-0024-5. Epub 2019 Jan 21.
11. Sherlock JP, Joyce-Shaikh B, Turner SP, et al. IL-23 induces spondyloarthropathy by acting on ROR- β t+ CD3+CD4-CD8-enthesal resident T cells. *Nat Med*. 2012 Jul 1; 18(7):1069-76. doi: 10.1038/nm.2817.
12. Schwartz AG, Galatz LM, Thomopoulos S. Enthesis regeneration: a role for Gli1+ progenitor cells. *Development*. 2017 Apr 1;144(7):1159-64. doi: 10.1242/dev.139303. Epub 2017 Feb 20.
13. El-Zayadi AA, Jones EA, Churchman SM, et al. Interleukin-22 drives the proliferation, migration and osteogenic differentiation of mesenchymal stem cells: a novel cytokine that could contribute to new bone formation in spondyloarthropathies. *Rheumatology (Oxford)*. 2017 Mar 1;56(3):488-93. doi: 10.1093/rheumatology/kew384.
14. Simon D, Kleyer A, Bayat S, et al. Effect of disease modifying anti-rheumatic drugs on bone structure and strength in psoriatic arthritis patients. *Arthritis Res Ther*. 2019 Jul 3;21(1):162. doi: 10.1186/s13075-019-1938-3.
15. Loi F, Cordova LA, Pajarinen J, et al. Inflammation, fracture and bone repair. *Bone*. 2016 May;86:119-30. doi: 10.1016/j.bone.2016.02.020. Epub 2016 Mar 2.
16. Araujo EG, Schett G. Enthesitis in psoriatic arthritis (Part 1): pathophysiology. *Rheumatology (Oxford)*. 2020 Mar 1;59(Suppl 1): i10-i14. doi: 10.1093/rheumatology/keaa039.
17. Polachek A, Li S, Chandran V, Gladman DD. Clinical enthesitis in a prospective longitudinal psoriatic arthritis cohort: incidence, prevalence, characteristics, and outcome. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2017 Nov;69(11):1685-91. doi: 10.1002/acr.23174. Epub 2017 Sep 21.
18. Solmaz D, Bakirci S, Jibri Z, et al. Psoriasis is an independent risk factor for enthesal damage in axial spondyloarthritis. *Semin Arthritis Rheum*. 2020 Feb;50(1):42-7. doi: 10.1016/j.semarthrit.2019.06.016. Epub 2019 Jun 28.
19. Mease PJ, Palmer JB, Liu M, et al. Influence of axial involvement on clinical characteristics of psoriatic arthritis: analysis from the Corrona Psoriatic Arthritis/Spondyloarthritis Registry. *J Rheumatol*. 2018 Oct;45(10):1389-96. doi: 10.3899/jrheum.171094. Epub 2018 Jul 1.
20. Sunar I, Ataman S, Nas K, et al. Enthesitis and its relationship with disease activity, functional status, and quality of life in psoriatic arthritis: a multicenter study. *Rheumatol Int*. 2020 Feb;40(2):283-94. doi: 10.1007/s00296-019-04480-9. Epub 2019 Nov 26.
21. Lopez-Medina C, Molto A, Dougados M. Peripheral manifestations in spondyloarthritis and their effect: an ancillary analysis of the ASAS-COMOSPA Study. *J Rheumatol*. 2020 Feb;47(2):211-17. doi: 10.3899/jrheum.181331. Epub 2019 Apr 15.
22. Mease PJ. Measures of psoriatic arthritis: Tender and Swollen Joint Assessment, Psoriasis Area and Severity Index (PASI), Nail Psoriasis Severity Index (NAPSI), Modified Nail Psoriasis Severity Index (mNAPSI), Mander/Newcastle Enthesitis Index (MEI), Leeds Enthesitis Index (LEI), Spondyloarthritis Research Consortium of Canada (SPARCC), Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesis Score (MASES), Leeds Dactylitis Index (LDI), Patient Global for Psoriatic Arthritis, Dermatology Life Quality Index (DLQI), Psoriatic Arthritis Quality of Life (PsAQOL), Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue (FACIT-F), Psoriatic Arthritis Response Criteria (PsARC), Psoriatic Arthritis Joint Activity Index (PsAJAI), Disease Activity in Psoriatic Arthritis (DAPSA), and Composite Psoriatic Disease Activity Index (CPDAI). *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011 Nov;63 Suppl 11:S64-85. doi: 10.1002/acr.20577.
23. Mease PJ, van den Bosch F, Sieper J, et al. Performance of 3 enthesitis indices in patients with peripheral spondyloarthritis during treatment with adalimumab. *J Rheumatol*. 2017 May; 44(5):599-608. doi: 10.3899/jrheum.160387. Epub 2017 Mar 15.
24. Palominos PE, de Campos APB, Ribeiro SLE, et al. Correlation of enthesitis indices with disease activity and function in axial and peripheral spondyloarthritis: a cross-sectional study comparing MASES, SPARCC and LEI. *Adv Rheumatol*. 2019 Jun 17;59(1): 23. doi: 10.1186/s42358-019-0066-8.
25. Koppikara S, Edera L. The management of enthesitis in clinical practice. *Curr Opin Rheumatol*. 2020 Jul;32(4):380-6. doi: 10.1097/BOR.0000000000000715.
26. Macchioni P, Salvarani C, Possemato N, et al. Ultrasonographic and clinical assessment of peripheral enthesitis in patients with psoriatic arthritis, psoriasis, and fibromyalgia syndrome: the ULISSE Study. *J Rheumatol*. 2019 Aug;46(8):904-11. doi: 10.3899/jrheum.171411. Epub 2019 Mar 15.
27. Maksymowych WP, Lambert RG, Ostergaard M, et al. MRI lesions in the sacroiliac joints of patients with spondyloarthritis: an update of definitions and validation by the ASAS MRI working group. *Ann Rheum Dis*. 2019 Nov;78(11):1550-8. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215589. Epub 2019 Aug 17.
28. Eriksen EF. Treatment of bone marrow lesions (bone marrow edema). *Bonekey Rep*. 2015 Nov 25;4:755. doi: 10.1038/bonekey.2015.124. eCollection 2015.
29. Mathew AJ, Krabbe S, Eshed I, et al. The OMERACT MRI in enthesitis initiative: definitions of key pathologies, suggested MRI Sequences, and a Novel Heel Enthesitis Scoring System. *J Rheumatol*. 2019 Sep;46(9): 1232-38. doi: 10.3899/jrheum.181093. Epub 2019 Feb 1.
30. Krabbe S, Eshed I, Gandjbakhch F, et al. Development and validation of an OMERACT MRI whole-body score for inflammation in peripheral joints and entheses in inflammatory arthritis (MRI-WIPE). *J Rheumatol*. 2019 Sep;46(9):1215-21. doi: 10.3899/jrheum.181084. Epub 2019 Feb 15.
31. Balint PV, Terslev L, Aegerter P, et al. Reliability of a consensus-based ultrasound definition and scoring for enthesitis in spondyloarthritis and psoriatic arthritis: an OMERACT US initiative. *Ann Rheum Dis*. 2018 Dec;77(12):1730-5. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-213609. Epub 2018 Aug 3.
32. Bakewell C, Aydin SZ, Ranganath VK, et al. Imaging techniques: options for the diagnosis and monitoring of treatment of enthesitis in psoriatic arthritis. *J Rheumatol*. 2020 Jul 1;47(7):973-82. doi: 10.3899/jrheum.190512. Epub 2019 Nov 1.
33. Elalouf O, Bakirci Ureyen S, Touma Z, et al. Psoriatic arthritis sonographic enthesitis instruments: a systematic review of the literature. *J Rheumatol*. 2019 Jan;46(1):43-56. doi: 10.3899/jrheum.171466. Epub 2018 Jul 15.
34. Macia-Villa C, Falcao S, Gutierrez M, et al. Peritendon extensor tendon inflammation in psoriatic arthritis is an enthesitis-related lesion. *J Rheumatol*. 2019 Oct;46(10):1295-8. doi: 10.3899/jrheum.180856. Epub 2019 Feb 1.
35. Zuliani F, Zabotti A, Errichetti E, et al. Ultrasonographic detection of subclinical enthesitis and synovitis: a possible stratification of psoriatic patients without clinical musculoskeletal involvement. *Clin Exp Rheumatol*. Jul-Aug 2019;37(4):593-9. Epub 2018 Dec 19.
36. 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.
37. Van der Heijde D, Ramiro S, Landewe R, et al. 2016 update of the ASASEULAR management recommendations for axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2017 Jun;76(6): 978-91. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210770. Epub 2017 Jan 13.
38. Singh JA, Guyatt G, Ogdie A, et al. Special Article: 2018 American College of Rheumatology/National Psoriasis Foundation Guideline for the Treatment of Psoriatic Arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2019 Jan;71(1): 5-32. doi: 10.1002/art.40726. Epub 2018 Nov 30.
39. 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.
40. Coates LC, Helliwell PS. Methotrexate efficacy in the tight control in Psoriatic Arthritis Study. *J Rheumatol*. 2016 Feb;43(2):356-61. doi: 10.3899/jrheum.150614. Epub 2015 Dec 15.

41. Mease PJ, Gladman DD, Collier DH, et al. Etanercept and methotrexate as monotherapy or in combination for psoriatic arthritis: primary results from a randomized, controlled phase III trial. *Arthritis Rheumatol*. 2019 Jul; 71(7):1112-24. doi: 10.1002/art.40851. Epub 2019 May 28.
42. Gladman DD, Kavanaugh A, Gomez-Reino JJ, et al. Therapeutic benefit of apremilast on enthesitis and dactylitis in patients with psoriatic arthritis: a pooled analysis of the PALACE 1-3 studies. *RMD Open*. 2018 Jun 27;4(1):e000669. doi: 10.1136/rmdopen-2018-000669. eCollection 2018.
43. Kavanaugh A, Gladman DD, Edwards CJ, et al. Long-term experience with apremilast in patients with psoriatic arthritis: 5-year results from a PALACE 1-3 pooled analysis. *Arthritis Res Ther*. 2019 May 10;21(1):118. doi: 10.1186/s13075-019-1901-3.
44. Nash P, Ohson K, Walsh J, et al. Early and sustained efficacy with apremilast monotherapy in biological-naïve patients with psoriatic arthritis: a phase IIIB, randomised controlled trial (ACTIVE). *Ann Rheum Dis*. 2018 May;77(5):690-8. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211568. Epub 2018 Jan 17.
45. Nash P, Coates LC, Fleischmann R, et al. Efficacy of tofacitinib for the treatment of psoriatic arthritis: pooled analysis of two phase 3 studies. *Rheumatol Ther*. 2018 Dec; 5(2):567-82. doi: 10.1007/s40744-018-0131-5. Epub 2018 Nov 9.
46. Mease P, Coates LC, Helliwell PS, et al. Efficacy and safety of filgotinib, a selective Janus kinase 1 inhibitor, in patients with active psoriatic arthritis (EQUATOR): results from a randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet*. 2018 Dec 1;392(10162):2367-77. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32483-8. Epub 2018 Oct 22.
47. Gladman DD, Sampalis JS, Illouz O, Guertte B. Responses to adalimumab in patients with active psoriatic arthritis who have not adequately responded to prior therapy: effectiveness and safety results from an open-label study. *J Rheumatol*. 2010 Sep; 37(9):1898-906. doi: 10.3899/jrheum.100069. Epub 2010 Jul 1.
48. Sterry W, Ortonne JP, Kirkham B, et al. Comparison of two etanercept regimens for treatment of psoriasis and psoriatic arthritis: PRESTA randomised double blind multicentre trial. *BMJ*. 2010 Feb 2;340:c147. doi: 10.1136/bmj.c147.
49. Antoni CE, Kavanaugh A, Kirkham B, et al. Sustained benefits of infliximab therapy for dermatologic and articular manifestations of psoriatic arthritis: results from the infliximab multinational psoriatic arthritis controlled trial (IMPACT). *Arthritis Rheum*. 2005 Apr;52(4):1227-36. doi: 10.1002/art.20967.
50. Kavanaugh A, Mease P. Treatment of psoriatic arthritis with tumor necrosis factor inhibitors: longer-term outcomes including enthesitis and dactylitis with golimumab treatment in the Longterm Extension of a Randomized, Placebo-controlled Study (GO-REVEAL). *J Rheumatol Suppl*. 2012 Jul;89:90-3. doi: 10.3899/jrheum.120254.
51. Mease PJ, Fleischmann R, Deodhar AA, et al. Effect of certolizumab pegol on signs and symptoms in patients with psoriatic arthritis: 24-week results of a phase 3 double-blind randomised placebo-controlled study (RAPID-PsA). *Ann Rheum Dis*. 2014 Jan; 73(1):48-55. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203696. Epub 2013 Aug 13.
52. Van der Heijde D, Deodhar A, FitzGerald O, et al. 4-year results from the RAPID-PsA phase 3 randomised placebo-controlled trial of certolizumab pegol in psoriatic arthritis. *RMD Open*. 2018 Mar 14;4(1):e000582. doi: 10.1136/rmdopen-2017-000582. eCollection 2018.
53. Kavanaugh A, Puig L, Gottlieb AB, et al. Efficacy and safety of ustekinumab in psoriatic arthritis patients with peripheral arthritis and physician-reported spondylitis: posthoc analyses from two phase III, multicentre, double-blind, placebo-controlled studies (PSUMMIT-1/PSUMMIT-2). *Ann Rheum Dis*. 2016 Nov;75(11):1984-8. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-209068. Epub 2016 Apr 20.
54. McInnes IB, Chakravarty SD, Apaolaza I, et al. Efficacy of ustekinumab in biological-naïve patients with psoriatic arthritis by prior treatment exposure and disease duration: data from PSUMMIT 1 and PSUMMIT 2. *RMD Open*. 2019 Aug 18;5(2):e000990. doi: 10.1136/rmdopen-2019-000990. eCollection 2019.
55. Chimenti MS, Ortolan A, Lorenzin M, et al. Effectiveness and safety of ustekinumab in naïve or TNF-inhibitors failure psoriatic arthritis patients: a 24-month prospective multicentric study. *Clin Rheumatol*. 2018 Feb; 37(2):397-405. doi: 10.1007/s10067-017-3953-6. Epub 2018 Jan 4.
56. Mease PJ, Rahman P, Gottlieb AB, et al. Guselkumab in biologic-naïve patients with active psoriatic arthritis (DISCOVER-2): a double-blind, randomized, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2020 Apr 4;395(10230):1126-36. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30263-4. Epub 2020 Mar 13.
57. Orbai AM, McInnes IB, Coates LC, et al. Effect of secukinumab on the different GRAPPA-OMERACT core domains in psoriatic arthritis: a pooled analysis of 2049 patients. *J Rheumatol*. 2020 Jun 1;47(6):854-64. doi: 10.3899/jrheum.190507. Epub 2019 Oct 15.
58. Gladman DD, Orbai AM, Klitz U, et al. Ixekizumab and complete resolution of enthesitis and dactylitis: integrated analysis of two phase 3 randomized trials in psoriatic arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2019 Jan 29;21(1):38. doi: 10.1186/s13075-019-1831-0.
59. Mease PJ, Genovese MC, Greenwald MW, et al. Brodalumab, an anti-IL17RA monoclonal antibody, in psoriatic arthritis. *N Engl J Med*. 2014 Jun 12;370(24):2295-306. doi: 10.1056/NEJMoa1315231.
60. Mourad A, Gniadecki R. Treatment of dactylitis and enthesitis in psoriatic arthritis with biologic agents: a systematic review and metaanalysis. *J Rheumatol*. 2020 Jan;47(1):59-65. doi: 10.3899/jrheum.180797. Epub 2019 Mar 1.
61. Araujo EG, Englbrecht M, Hoepken S, et al. Effects of ustekinumab versus tumor necrosis factor inhibition on enthesitis: results from the enthesial clearance in psoriatic arthritis (ECLIPSA) study. *Semin Arthritis Rheum*. 2019 Feb;48(4):632-7. doi: 10.1016/j.semarthrit.2018.05.011. Epub 2018 Jun 13.
62. 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.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

26.06.2020/10.12.2020/13.12.2020

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.

Егудина Е.Д. <https://orcid.org/0000-0001-8702-5638>

Триполка С.А. <https://orcid.org/0000-0001-6630-9893>

Перспективы использования тромбоцитарной плазмы в терапии ревматоидного артрита

Маглеваний С.В., Нарышкин Е.А., Четина Е.В., Макаров М.А.

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

Представлен обзор данных литературы, посвященный механизмам действия богатой тромбоцитами плазмы (Platelet Rich Plasma, PRP) и опыту ее применения у пациентов с ревматоидным артритом (РА). Определено место PRP в системной и локальной терапии РА. Описаны химический состав PRP и структура включенных в нее органелл тромбоцитов. Дана оценка способов получения тромбоцитарной плазмы, содержащей различные концентрации ключевых факторов роста: тромбоцитарного фактора роста (PDGF), трансформирующего фактора роста α (TGF α), сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF), инсулиноподобного фактора роста (IGF) и эпидермального фактора роста (EGF). Рассмотрены варианты классификаций PRP, которые учитывают различия препаратов по составу и содержанию факторов роста. Проанализирован опыт внутрисуставного введения препаратов аутологичной плазмы пациентам с РА и синовитом.

На основании приведенных данных сделано заключение о том, что PRP-терапия может оказаться эффективным инструментом купирования воспаления и стимуляции локальных процессов репарации поврежденных тканей сустава у больных РА. Дальнейшее изучение возможностей применения PRP-терапии и формирование ее протокола при РА позволят оказывать эффективную персонализированную помощь таким больным.

Ключевые слова: ревматоидный артрит; синовит; богатая тромбоцитами плазма; тромбоциты; факторы роста; воспаление.

Контакты: Сергей Владимирович Маглеваний; dr.maglevanyy@gmail.com

Для ссылки: Маглеваний СВ, Нарышкин ЕА, Четина ЕВ, Макаров МА. Перспективы использования тромбоцитарной плазмы в терапии ревматоидного артрита. Современная ревматология. 2021;15(1):87–93. DOI: 10.14412/1996-7012-2021-1-87-93

Prospects for use of platelet-rich plasma in the treatment of rheumatoid arthritis *Maglevaniy S.V., Naryshkin E.A., Chetina E.V., Makarov M.A.*

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

The paper reviews the data available in the literature on the mechanisms of action of platelet-rich plasma (PRP) and the experience of its use in patients with rheumatoid arthritis (RA). It defines the place of PRP in the systemic and local therapy of RA. The chemical composition of PRP and the structure of the platelet organelles included in it are described. An estimate is made for procedures to prepare platelet-rich plasma containing different concentrations of key growth factors, such as platelet-derived growth factor (PDGF), transforming growth factor α (TGF α), vascular endothelial growth factor (VEGF), insulin-like growth factor (IGF), and epidermal growth factor (EGF). The variants of PRP classifications, which take into account differences in the composition and levels of the growth factors, are considered. The experience with intra-articular injections of autologous plasma products in patients with RA and synovitis is analyzed.

These findings lead to the conclusion that PRP therapy can be an effective tool to relieve inflammation and to stimulate local reparative processes in damaged joint tissues in patients with RA. Further study of the possibilities of using this method of therapy and the formation of a PRP-therapy protocol for patients with rheumatoid arthritis will provide effective personalized care to these patients.

Keywords: rheumatoid arthritis; synovitis; platelet-rich plasma; platelets; growth factors; inflammation.

Contact: Sergey Vladimirovich Maglevaniy; dr.maglevanyy@gmail.com

For reference: Maglevaniy SV, Naryshkin EA, Chetina EV, Makarov MA. Prospects for use of platelet-rich plasma in the treatment of rheumatoid arthritis. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2021;15(1):87–93. DOI: 10.14412/1996-7012-2021-1-87-93

Ревматоидный артрит (РА) – хроническое аутоиммунное ревматическое заболевание (РЗ) неизвестной этиологии, характеризующееся хроническим эрозивным артритом (синовитом) и системным воспалительным поражением внутренних органов [1]. При РА наиболее часто вовлекаются мелкие суставы кистей и стоп, хотя нередко наблюдается воспаление крупных суставов [2]. Синовия считается основной мишенью патологического процесса, который сопровождается гиперплазией синовиальной оболочки и образованием паннуса [3]. Ангиогенез при РА является одним из фак-

торов, способствующих переходу воспаления в хроническую пролиферативную фазу, а также обеспечивающих персистенцию хронического синовита [4]. При этом макрофагоподобные (MLS) и фибробластоподобные (FLS) синовиоциты пролиферируют, образуя паннус, который покрывает и повреждает хрящевую ткань. Дисфункция синовиальной ткани при РА приводит к нарушению процессов обмена метаболитами между кровеносными сосудами и внутрисуставным пространством, поскольку синовиальная жидкость вместе с субхондральной костью обеспечивает питание сус-

тавного хряща [2]. Адгезия FLS к внеклеточному матриксу, их миграция и инвазия с образованием паннуса вызывают эрозирование и разрушение суставного хряща у больных РА вследствие секреции деградирующих ферментов, преимущественно матриксных металлопротеиназ и цитокинов [5]. Кроме того, при РА в синовиальную ткань проникают макрофаги, фибробласты и активированные лимфоциты периферической крови. Т-лимфоциты участвуют в продукции многих провоспалительных цитокинов, преимущественно из суперсемейств фактора некроза опухоли α (ФНО α) и интерлейкинов (ИЛ), а также факторов роста. Роль В-лимфоцитов связана с продукцией аутоантител, таких как антитела к циклическому цитруллинированному пептиду и ревматоидный фактор [5].

Терапия РА

В настоящее время в терапии РА используются нестероидные противовоспалительные препараты, простые анальгетики, глюкокортикоиды (ГК), синтетические базисные противовоспалительные препараты (сБПВП) и генно-инженерные биологические препараты (ГИБП), дифференцированные на пять классов: ингибиторы ФНО α (иФНО α); анти-В-клеточные препараты; ингибиторы интерлейкина (иИЛ) 1, ИЛ6 и Т-клеточной стимуляции. ГИБП различаются по механизму системного действия. Так, иФНО α с высоким сродством и специфичностью связываются с растворимой и мембранно-связанной частью ФНО α , благодаря чему достигается снижение его концентрации и предотвращается взаимодействие с рецепторами [6]. Анти-В-клеточные моноклональные антитела связываются с CD20, тем самым вызывая деpleцию В-клеток [7]. Действие ингибиторов Т-клеточной стимуляции основано на связывании белка программируемой клеточной гибели L1 (PD-L1), локализованного на поверхности антигенпрезентирующей клетки, с белком гликопротеин цитотоксических Т-лимфоцитов 4 (CTLA4), который экспрессируется на поверхности Т-лимфоцитов [8]. Известно, что иИЛ1 блокируют биологическую активность ИЛ1 путем конкурентного связывания с рецептором ИЛ1Ra [9]. Механизм действия иИЛ6 заключается в их связывании как с растворимыми (sIL-6R), так и с мембранными (mIL-6R) рецепторами и в ингибировании опосредованных ими сигналов [10].

Кроме препаратов системного действия, при РА широко применяются внутрисуставные инъекции. Так, локальное введение ГК позволяет быстро подавить воспаление в суставе и обеспечить значительное клиническое улучшение задолго до того, как будет получен эффект сБПВП [11]. Такая терапия приводит к уменьшению воспалительной активности за счет снижения клеточной инфильтрации вследствие уменьшения числа Т-лимфоцитов и экспрессии провоспалительных цитокинов, индуцирующих развитие синовита, таких как ФНО α , ИЛ1 β и сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF) [12]. Локальная терапия ГК также способна подавлять экспрессию 5-липоксигеназы в синовиальной оболочке, что дополнительно повышает ее эффективность при РА [13]. Имеются данные, свидетельствующие об эффективности внутрисуставного введения иФНО α инфликсимаба для лечения у пациентов с РА моноартрита, резистентного к местной терапии ГК и сБПВП [14]. Локальное введение иФНО α по сравне-

нию с подкожным приводило к значительному снижению пролиферации клеток синовиальной ткани [15]. Интересным представляется исследование, посвященное внутрисуставному введению метотрексата (МТ) в синовиальные суставы, в котором была продемонстрирована эффективность этого метода при резистентном синовите, который не купировался системной терапией МТ [16]. Кроме того, в ряде работ сообщалось о безопасности и эффективности внутрисуставных инъекций гиалуроновой кислоты при РА [17]. Таким образом, локальные методы терапии, влияя на определенные звенья патогенеза РА, могут быть эффективны при олиго- и моноартритах.

Богатая тромбоцитами плазма (platelet rich plasma, PRP), ее характеристика и состав

Одним из минимально инвазивных способов, позволяющих улучшить состояние суставной поверхности и восстановить ее полноценное функционирование, является использование PRP. Тромбоциты – небольшие безъядерные дискоидные клетки, которые продуцируются мегакариоцитами костного мозга и непосредственно участвуют в процессах воспаления, тромбообразования, ангиогенеза, ремоделирования костной ткани, аутоиммунных реакциях и других физиологических и патологических процессах. Это обусловлено тем, что при активации тромбоцитов в результате экзоцитоза гранулированная структура их цитоплазмы высвобождает широкий спектр биологически активных веществ [18].

В составе тромбоцитов имеются α -гранулы, δ -гранулы, лизосомы, пероксисомы и другие органеллы. В α -гранулах хранится более 280 белков, которые относятся к различным функциональным классам [19] (см. рисунок). В свою очередь, δ -гранулы – это связанные с лизосомами органеллы, уникальные для тромбоцитов [21] и играющие центральную роль в их агрегации [22]. Эти гранулы содержат мембранные белки (CD63-гранулофизин, LAMP2, GPIb, aIIb β 3); нуклеотиды (ATP, GDP, ADP, GTP); биологически активные амины (серотонин, гистамин); белки-переносчики (MRP4, VNUT, VMAT2), а также ионы (Ca²⁺, Mg²⁺, K⁺, полифосфат, пирофосфат) [23].

Тромбоциты являются основой PRP – насыщенной аутологичными тромбоцитами плазмы крови, в состав которой входят различные факторы роста, высвобождающиеся в процессе активации содержимого α -гранул и участвующие в каскаде процессов регенерации [24]. Многочисленные исследования показывают, что для репаративных процессов наиболее значимыми являются тромбоцитарный фактор роста (PDGF), трансформирующий фактор роста α (TGF α), VEGF, инсулиноподобный фактор роста (IGF) и эпидермальный фактор роста (EGF) [25, 26]. Факторы роста участвуют в восстановлении тканей и противодействуют катаболическому влиянию цитокинов, таких как ФНО α и ИЛ1. Они также участвуют в стимуляции ангиогенеза и защищают эндотелиальные клетки от апоптоза, что обеспечивает достаточный приток крови к поврежденной ткани для инициации процессов репарации.

Способы получения PRP

Существует несколько способов синтеза PRP с целевыми уровнями необходимых факторов роста. При этом описанные в литературе методы получения PRP имеют общие



Состав и функциональные категории α-гранул тромбоцитов [20]
Composition and functional categories of platelet alpha-granules [20]

черты: сбор образцов периферической крови в присутствии антикоагулянта и их последующее центрифугирование. Влияние на состав PRP оказывает изменение отдельных динамических параметров: времени центрифугирования, величины центробежной силы, способов аспирации концентрата тромбоцитов (аспирация тромбоцитарной плазмы, различающейся по скорости оседания при центрифугировании), а также активации препарата с помощью различных доз хлорида кальция или тромбина. Сочетание этих параметров приводит к различиям в составе PRP [27].

Классификация препаратов PRP

С целью стандартизации препаратов PRP было предложено несколько способов их классификации. Так, в 2009 г. разработана классификация тромбоцитарных продуктов, предусматривающая их разделение на четыре группы в зависимости от содержания лейкоцитов и фибриногена: чистая обогащенная тромбоцитами плазма (P-PRP); обогащенная тромбоцитами плазма с лейкоцитами (L-PRP); чистый богатый тромбоцитами фибрин (P-PRF) и богатый тромбоцитами фибрин с лейкоцитами (L-PRF) [28].

В дальнейшем J. Magalon и соавт. [29] была создана классификация DEPA (Dose of injected platelets, Efficiency of production, Purity of the PRP, Activation of the PRP – Доза вводимых тромбоцитов, Эффективность продукции, Чистота PRP и Активация PRP). В этой классификации были впервые использованы новые параметры – доза тромбоцитов в инъекции и относительный состав PRP. Данная классификация может быть полезна для оценки клинической эффективности PRP определенного состава.

Недавно появилась классификация MARSPILL (M: Method, A: activation, R: red blood cells, S: spin, P: platelets, I: image guidance, L: leukocytes, L: light activation), которая ос-

нована на соотношении тромбоцитов и мононуклеарных клеток периферической крови [30]. Эта классификация учитывает метод получения плазмы, наличие и способ ее активации, концентрацию эритроцитов и лейкоцитов, способы осаждения клеток, число тромбоцитов и наличие визуального контроля.

Для прогнозирования скорости восстановления тромбоцитов и лейкоцитов в процессе центробежного разделения цельной крови в пробирке с целью получения PRP L. Piao и соавт. [31] предложили теоретическую модель многофазного потока. Эта модель допускает, что оптимальное количество интактных тромбоцитов образуется при центрифугировании 9 мл цельной крови в течение 5, 10 и 15 мин с ускорением 1000, 500 и 350 g соответственно.

Предполагаемые механизмы действия PRP

Известно, что тромбоцитарные продукты, полученные различными способами, содержат разные концентрации факторов роста и цитокинов [32]. Поэтому терапия конкретного больного должна основываться на получении PRP с заданными свойствами. Так, стандартный способ получения PRP, который включает два осаждения центрифугированием при небольшой скорости (6 мин – 1000 об/мин и 8 мин – 800 об/мин), позволяет высвободить большое количество таких факторов роста, как PDGF и RANTES (цитокин, являющийся селективным T-лимфоцитарным аттрактантом, принадлежащим к суперсемейству ИЛ8) [33], вероятно, вследствие максимального содержания тромбоцитов в препарате и активации PRP тромбином и кальцием, что усиливает дегрануляцию тромбоцитов. Этот метод получения PRP может быть востребован, если основной целью терапии является восстановление связок, менисков в месте инъекции.

Для активации ангиогенеза и улучшения заживления раны используются инъекции обогащенного тромбоцитами фибрина (PRF, который получают путем однократного центрифугирования крови с ускорением 400 g в течение 10–12 мин), что позволяет повысить выход нескольких факторов роста (основного фактора роста фибробластов – bFGF, – VEGF, TGF β 1) и цитокинов, которые локализуются в белых кровяных тельцах и, возможно, в циркулирующих клетках-предшественниках, находящихся в фибриновом сгустке.

В ряде исследований показано, что при синовите содержание во внутрисуставной жидкости эндогенного ФНО α и ИЛ6 повышается при снижении уровней VEGF и ИЛ10. В этих случаях локальное введение PRGF (Plasma Rich in Growth Factors – плазма крови, богатая факторами роста) и PRF позволяет уменьшить концентрацию ФНО α и ИЛ1 β , так как PRGF и PRF способны ингибировать высвобождение провоспалительных цитокинов [34]. Более того, использование разных тромбоцитарных продуктов, таких как PRF и PRP, помогает достигать более высокой концентрации цитокинов, участвующих в процессах регенерации тканей (например, в PRF можно получить 20-кратное увеличение концентрации VEGF) [35].

В исследовании A. Mishra и соавт. [36] было установлено, что инактивированная 10% PRP значительно усиливает пролиферацию фибробластов и мезенхимальных стволовых клеток (MSC) *in vitro*. Кроме того, PRP в зависимости от уровня pH при ее получении может избирательно стимулировать хондрогенную дифференциацию MSC, которая влияет на продукцию различных цитокинов. J.P. Krüger и соавт. [37] обнаружили, что PRP, стимулируя миграцию и хондрогенную дифференцировку субхондральных MSC-предшественников, эффективно индуцирует образование хрящевого матрикса, богатого протеогликанами и коллагеном II типа, способствуя восстановлению поврежденной хрящевой ткани. Результаты приведенных выше исследований могут быть использованы для создания PRP с заданными свойствами.

Таким образом, метод получения тромбоцитарного продукта имеет большое значение для достижения конкретного терапевтического результата при использовании препарата PRP.

Разнонаправленный характер действия PRP при РА

Препараты PRP способны не только участвовать в процессах регенерации тканей, но и специфически воздействовать на клинические проявления некоторых заболеваний. Поскольку для РА характерен воспалительный процесс в суставах, связанный с гиперплазией синовиальной оболочки и ее инвазией в прилежащие костные и хрящевые структуры, предполагается, что PRP может способствовать ослаблению воспалительного процесса в суставе и замедлению дальнейшего разрушения хрящевой и костной ткани путем изменения скорости пролиферации и дифференцировки синовиальных клеток, а также ингибирования катаболических процессов в суставном хряще. Следует отметить, что PRP является аутологичным продуктом, поэтому функциональные нарушения тромбоцитов, связанные с их системной активацией при РЗ, могут оказывать как позитивное, так и негативное влияние на процессы, регулируемые PRP. Например, в ряде исследований наблюдали как повреждающее, так и защитное действие тромбоцитов, которое связы-

вают с их одновременным участием в процессах гемостаза, воспаления, врожденного и адаптивного иммунитета, регенерации тканей и др. [38–40].

Разнонаправленный характер действия препаратов PRP объясняется тем, что реактивность тромбоцитов при короткой продолжительности их жизни (8–10 дней) определяется мегакариопозом, который количественно регулируется тромбопоэтином. При этом любое химическое соединение, направленное на созревание предшественников тромбоцитов в костном мозге, прямо или косвенно может изменять тромбоцитический, иммунный и воспалительный потенциал циркулирующих тромбоцитов. А.У. Gasparyan и соавт. [41] показали, что при большинстве системных нарушений тромбоциты циркулируют в активированном состоянии и имеют тенденцию образовывать комплексы с другими воспалительными и иммунными клетками. Так, у больных РА с повышенным количеством тромбоцитов в крови ($>400 \cdot 10^9/\text{л}$), наблюдалось более значимое снижение активности заболевания в ответ на введение тоцилизумаба по сравнению с теми, кто имел нормальный уровень тромбоцитов ($<400 \cdot 10^9/\text{л}$) [42]. Взаимодействуя с Т-лимфоцитами, опосредовано через Р-селектин, тромбоциты подавляют пролиферацию лимфоцитов и снижают за счет этого уровень провоспалительных цитокинов в крови [43]. В ряде работ было показано, что применение ГИБП, в частности иФНО α , ограничивает способность тромбоцитов связываться с лейкоцитами и активировать их при РА, что ведет к ослаблению иммунного воспаления [44]. Тромбоцитические и воспалительные агенты, высвобождаемые тромбоцитами, могут вызывать специфические осложнения. В то же время известно, что некоторые широко используемые противоревматические препараты подавляют тромбопоэз и активность тромбоцитов [45]. В настоящее время неизвестны способы предотвращения повреждающего действия тромбоцитов или наделения их защитной и регенерирующей функциями, но исследования в этом направлении проводятся.

Опыт применения PRP в терапии РА

На сегодня PRP-терапия показала хорошую эффективность при лечении остеоартрита, а также других заболеваний опорно-двигательного аппарата, таких как синовит, эпикондилит, травмы скелетных мышц и тендинопатии [46–50]. Однако ее применение при РА изучено недостаточно.

Способность PRP подавлять действие провоспалительных факторов и уменьшать клинические проявления РА некоторые исследователи связывают с регуляцией сигнального пути фосфоинозитид-3-киназы (PI3K)/протеинкиназы В (АКТ) [51]. Также имеются данные о том, что содержащийся в α -гранулах тромбоцитов белок TRAIL (TNF-related apoptosis-inducing ligand) участвует в регуляции воспаления у больных РА путем стимуляции апоптоза в синовиоцитах и инфильтрирующих лимфоцитах [52–54]. Результаты ряда исследований продемонстрировали способность TRAIL подавлять воспаление в суставах и ингибировать активацию Т-лимфоцитов посредством регуляции сигнального пути независимого от апоптоза [55].

В исследованиях на модели РА у свиней установлено значительное снижение гипертрофии синовиоцитов и ее лейкоцитарной инфильтрации в образцах синовиальной ткани

после введения PRP по сравнению с контролем, не получавшим лечение. Снижение содержания VEGF, ИЛ6, ИЛ1 β и IGF1 в синовиальной и хрящевой тканях, а также ФНО α в хрящевой ткани после внутрисуставного введения PRP свидетельствует об эффективности данного метода лечения для восстановления хряща [56]. Введение PRP крысам с адьювант-индуцированным РА значительно снижало уровни малонового диальдегида — маркера окислительного стресса, — ИЛ1 β и ФНО α , а также повышало концентрации глутатиона и глутатион пероксидазы в сыворотке крови животных, что подтверждает антиоксидантное действие PRP [57].

Данные о применении PRP у больных РА малочисленны и противоречивы. Н. Badsha и соавт. [58] применяли PRP-терапию у 4 больных РА с неадекватной реакцией и стойким воспалением после внутрисуставного введения ГК. Через 4 и 8 нед PRP-терапии у всех пациентов отмечено снижение боли по визуальной аналоговой шкале, активности заболевания по индексу DAS28 и уменьшение воспаления по данным УЗИ суставов. При этом нежелательных явлений ни у одного пациента не зарегистрировано.

В другом исследовании введение PRP пациенту с РА сопровождалось развитием аллергической реакции, которая могла быть вызвана цитратом кальция, использованным для активации PRP [59].

Следует отметить, что PRP может способствовать миграции и инвазии FLS у больных РА, поэтому регулирование данных процессов должно учитываться при использовании препаратов PRP у больных РА с целью предотвращения структурного прогрессирования заболевания [60].

З а к л ю ч е н и е

Таким образом, PRP-терапия — эффективный метод купирования воспаления и стимуляции локальных репаративных процессов, а удобство и безопасность благодаря использованию аутологичного материала расширяют возможности ее применения при РЗ. Однако в настоящее время роль PRP-терапии при РА недостаточно изучена. Вместе с тем накопленные теоретические знания и небольшой, но успешный опыт практического применения дают основания для дальнейшей оценки этого метода и формирования протокола PRP-терапии у больных РА.

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

1. Насонов ЕЛ, Каратеев ДЕ, Балабанова РМ. Ревматоидный артрит. В кн.: Насонов ЕЛ, Насонова ВА, редакторы. Ревматология. Национальное руководство. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2008. С. 290-331. [Nasonov EL, Karateev DE, Balabanova RM. Rheumatoid arthritis. In: Nasonov EL, Nasonova VA, editors. *Revmatologiya. Natsional'noe rukovodstvo* [Rheumatology. National guidelines]. Moscow: GEOTAR-Media; 2008. P. 290-331].
2. Bartok B, Firestein GS. Fibroblast-like synoviocytes: key effector cells in rheumatoid arthritis. *Immunol Rev.* 2010 Jan;233(1):233-55. doi: 10.1111/j.0105-2896.2009.00859.x.
3. Orr C, Vieira-Sousa E, Boyle DL, et al. Synovial tissue research: a state-of-the-art review. *Nat Rev Rheumatol.* 2017 Aug;13(8):463-75. doi:10.1038/nrrheum.2017.115. Epub 2017 Jul 13.
4. Elshabrawy HA, Chen Z, Volin MV, et al. The pathogenic role of angiogenesis in rheumatoid arthritis. *Angiogenesis.* 2015 Oct;18(4):433-48. doi: 10.1007/s10456-015-9477-2. Epub 2015 Jul 22.
5. Fang Q, Ou J, Nandakumar KS. Autoantibodies as Diagnostic Markers and Mediator of Joint Inflammation in Arthritis. *Mediators Inflamm.* 2019 Oct 27;2019:6363086. doi: 10.1155/2019/6363086. eCollection 2019.
6. Monaco C, Nanchahal J, Taylor P, Feldmann M. Anti-TNF therapy: past, present and future. *Int Immunol.* 2015 Jan;27(1):55-62. doi: 10.1093/intimm/dxu102. Epub 2014 Nov 19.
7. Насонов ЕЛ. Фармакотерапия ревматоидного артрита: новая стратегия, новые мишени. Научно-практическая ревматология. 2017;55(4):409-19. [Nasonov EL. Pharmacotherapy for rheumatoid arthritis: New strategy, new targets. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya.* 2017;55(4):409-19. (In Russ.)].
8. Korhonen R, Moilanen E. Abatacept, a novel CD80/86-CD28 T cell co-stimulation modulator, in the treatment of rheumatoid arthritis. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2009 Apr;104(4):276-84. doi: 10.1111/j.1742-7843.2009.00375.x. Epub 2009 Feb 18.
9. Dayer JM, Feige U, Edwards CK 3rd, et al. Anti-interleukin-1 therapy in rheumatic diseases. *Curr Opin Rheumatol.* 2001 May;13(3):170-6. doi: 10.1097/00002281-200105000-00004.
10. Насонов ЕЛ. Новые направления фармакотерапии ревматических заболеваний — ингибция интерлейкина 6 и интерлейкина 17. Современная ревматология. 2013; 7(3):5-14. [Nasonov EL. New areas of the pharmacotherapy of rheumatic diseases are inhibition of interleukin-6 and interleukin-17. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal.* 2013;7(3):5-14. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2013-04
11. Олюнин ЮА. Внутрисуставные инъекции лекарственных препаратов в комплексном лечении ревматических заболеваний. Современная ревматология. 2015;9(1):78-83. [Olyunin YuA. Intra-articular drug injections in the combination treatment of rheumatic diseases. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal.* 2015;9(1):78-83. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2015-1-78-83
12. Af Klint E, Grundtman C, Engström M, et al. Intraarticular glucocorticoid treatment reduces inflammation in synovial cell infiltrations more efficiently than in synovial blood vessels. *Arthritis Rheum.* 2005 Dec;52(12):3880-89. doi: 10.1002/art.21488
13. Gheorghe KR, Korotkova M, Catrina AI, et al. Expression of 5-lipoxygenase and 15-lipoxygenase in rheumatoid arthritis synovium and effects of intraarticular glucocorticoids. *Arthritis Res Ther.* 2009;11(3):R83. doi: 10.1186/ar2717. Epub 2009 Jun 4.
14. Nikas SN, Temekonidis TI, Zikou AK, et al. Treatment of resistant rheumatoid arthritis by intra-articular infliximab injections: a pilot study. *Ann Rheum Dis.* 2004 Jan;63(1):102-3. doi: 10.1136/ard.2003.006981
15. Zhang F, Ma C. Comparison of the effectiveness on intra-articular and subcutaneous TNF inhibitor in rheumatoid arthritis patients. *Clin Rheumatol.* 2018 Jan;37(1):199-204. doi: 10.1007/s10067-017-3806-3. Epub 2017 Sep 4.
16. Mortada MA, Abdelwhab SM, Elgawish MH. Intra-articular methotrexate versus corticosteroid injections in medium-sized joints of rheumatoid arthritis patients—an intervention study. *Clin Rheumatol.* 2018 Feb;37(2):331-7. doi: 10.1007/s10067-017-3843-y. Epub 2017 Sep 30.
17. Saito S, Kotake S. Is there evidence in support of the use of intra-articular hyaluronate in treating rheumatoid arthritis of the knee? A meta-analysis of the published literature. *Mod Rheumatol.* 2009;19(5):493-501. doi: 10.1007/s10165-009-0189-6. Epub 2009 Jun 23.
18. Васильев СА, Берковский АЛ, Мелкумян АЛ. Пособие по изучению функции тромбоцитов. Норма и патология. Москва; 2017. С. 9-12.

- [Vasil'ev SA, Berkovskii AL, Melkumyan AL. Posobie po izucheniyu funktsii trombotsitov. *Norma i patologiya* [Manual for the study of platelet function. Norm and pathology]. Moscow; 2017. P. 9-12].
19. Lippi G, Franchini M. Platelets and immunity: the interplay of mean platelet volume in health and disease. *Expert Rev Hematol*. 2015 Oct;8(5):555-7. doi: 10.1586/17474086.2015.1069703. Epub 2015 Jul 15.
20. Nurden A. Platelets, inflammation and tissue regeneration. *Thromb Haemost*. 2011 May;105 Suppl 1:S13-33. doi: 10.1160/THS10-11-0720. Epub 2011 Apr 11.
21. Raposo G, Marks MS, Cutler DF. Lysosome-related organelles: driving post-Golgi compartments into specialisation. *Curr Opin Cell Biol*. 2007 Aug;19:394-401 doi: 10.1016/j.ceb.2007.05.001. Epub 2007 Jul 12.
22. Ambrosio AL, Di Pietro SM. Storage pool diseases illuminate platelet dense granule biogenesis. *Platelets*. 2017 Mar;28(2):138-146. doi: 10.1080/09537104.2016.1243789. Epub 2016 Nov 16.
23. Flaumenhaft R, Koseoglu S. Platelet Contents. In: Schulze H, Italiano J, editors. *Molecular and Cellular Biology of Platelet Formation*. Cham: Springer; 2016.
24. Scully D, Naseem KM, Matsakas A. Platelet biology in regenerative medicine of skeletal muscle. *Acta Physiol (Oxf)*. 2018 Jul;223(3):e13071. doi: 10.1111/apha.13071. Epub 2018 Apr 19.
25. Akhundov K, Pietramaggiore G, Waselle L, et al. Development of a cost-effective method for platelet-rich plasma (PRP) preparation for topical wound healing. *Ann Burns Fire Disasters*. 2012 Dec 31;25(4):207-13.
26. Oudelaar BW, Peerbooms JC, Huis In't Veld R, et al. Concentrations of blood components in commercial platelet-rich plasma separation systems: a review of the literature. *Am J Sports Med*. 2019 Feb;47(2):479-87. doi: 10.1177/0363546517746112. Epub 2018 Jan 16.
27. Samra DJ, Orchard JW. Patterns of platelet-rich plasma use among Australasian sports physicians. *BMJ Open Sport Exerc Med*. 2015 Nov 9;1(1):e000054. doi: 10.1136/bmjsem-2015-000054. eCollection 2015.
28. Dohan Ehrenfest DM, Rasmusson L, Albrektsson T. Classification of platelet concentrates: From pure platelet-rich plasma (P-PRP) to leucocyte- and platelet-rich fibrin (L-PRF). *Trends Biotechnol*. 2009 Mar;27(3):158-67. doi: 10.1016/j.tibtech.2008.11.009. Epub 2009 Jan 31.
29. Magalon J, Chateau AL, Bertrand B, et al. DEPA classification: a proposal for standardising PRP use and a retrospective application of available devices. *BMJ Open Sport Exerc. Med*. 2016 Feb;2(1):e000060. doi: 10.1136/bmjsem-2015-000060. eCollection 2016.
30. Lana JFSD, Purita J, Paulus C, et al. Contributions for classification of platelet rich plasma - proposal of a new classification: MARSPILL. *Regen Med*. 2017 Jul;12(5):565-74. doi: 10.2217/rme-2017-0042. Epub 2017 Jul 31.
31. Piao L, Park H, Jo CH. Theoretical prediction and validation of cell recovery rates in preparing platelet-rich plasma through a centrifugation. *PLoS One*. 2017 Nov 2;12(11):e0187509. doi: 10.1371/journal.pone.0187509. eCollection 2017.
32. Kushida S, Kakudo N, Morimoto N, et al. Platelet and growth factor concentrations in activated platelet-rich plasma: a comparison of seven commercial separation systems. *J Artif Organs*. 2014 Jun;17(2):186-92. doi: 10.1007/s10047-014-0761-5. Epub 2014 Apr 20.
33. Kameyoshi Y, Dörschner A, Mallet AI, et al. Cytokine RANTES released by thrombin-stimulated platelets is a potent attractant for human eosinophils. *J Exp Med*. 1992 Aug 1;176(2):587-92. doi: 10.1084/jem.176.2.587
34. Tohidnezhad M, Bayer A, Rasuo B, et al. Platelet-Released Growth Factors Modulate the Secretion of Cytokines in Synoviocytes under Inflammatory Joint Disease. *Mediators Inflamm*. 2017;2017:1046438. doi: 10.1155/2017/1046438. Epub 2017 Nov 19.
35. Passaretti F, Tia M, D'Esposito V, et al. Growth-promoting action and growth factor release by different platelet derivatives. *Platelets*. 2014;25(4):252-6. doi: 10.3109/09537104.2013.809060. Epub 2013 Jul 15.
36. Mishra A, Tummala P, King A, et al. Buffered platelet-rich plasma enhances mesenchymal stem cell proliferation and chondrogenic differentiation. *Tissue Eng Part C Methods*. 2009 Sep;15(3):431-5 doi: 10.1089/ten.tec.2008.0534
37. Krüger JP, Hondke S, Endres JC, et al. Human platelet-rich plasma stimulates migration and chondrogenic differentiation of human subchondral progenitor cells. *J Orthop Res*. 2012 Jun;30(6):845-52. doi: 10.1002/jor.22005. Epub 2011 Nov 4.
38. Cognasse F, Hamzeh-Cognasse H, Lafarge S, et al. Human platelets can activate peripheral blood B cells and increase production of immunoglobulins. *Exp Hematol*. 2007 Sep;35(9):1376-87. doi: 10.1016/j.exphem.2007.05.021. Epub 2007 Jul 25.
39. Kouponova M, Clancy L, Corkrey HA, et al. Circulating platelets as mediators of immunity, inflammation, and thrombosis. *Circ Res*. 2018 Jan 19;122(2):337-51. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.117.310795
40. Yeung J, Li W, Holinstat M. Platelet signaling and disease: targeted therapy for thrombosis and other related diseases. *Pharmacol Rev*. 2018 Jul;70(3):526-48. doi: 10.1124/pr.117.014530
41. Gasparyan AY, Ayzazyan L, Pretorius E. Platelets in rheumatic diseases: friend or foe? *Curr Pharm Des*. 2014;20(4):552-66. doi: 10.2174/138161282004140213143843.
42. Matsuno H. Remarkable efficacy of tocilizumab for treating rheumatoid arthritis in patients with high platelet counts. *Mod Rheumatol*. 2015 Jan;25(1):38-42. doi: 10.3109/14397595.2014.915073.
43. Zamora C, Canto E, Nieto JC, et al. Binding of Platelets to Lymphocytes: A Potential Anti-Inflammatory Therapy in Rheumatoid Arthritis. *J Immunol*. 2017 Apr 15;198(8):3099-108. doi: 10.4049/jimmunol.1601708. Epub 2017 Mar 1.
44. Gasparyan AY, Ayzazyan L, Mukanova U, et al. The Platelet-to-Lymphocyte Ratio as an Inflammatory Marker in Rheumatic Diseases. *Ann Lab Med*. 2019 Jul;39(4):345-57. doi: 10.3343/alm.2019.39.4.345
45. Franck H, Rau R, Herborn G. Thrombocytopenia in patients with rheumatoid arthritis on long-term treatment with low dose methotrexate. *Clin Rheumatol*. 1996 May;15(3):266-70. doi: 10.1007/BF02229705
46. Alsousou J, Thompson M, Harrison P, et al. Effect of platelet-rich plasma on healing tissues in acute ruptured Achilles tendon: a human immunohistochemistry study. *Lancet*. 2015 Feb 26;385 Suppl 1:S19. doi: 10.1016/S0140-6736(15)60334-8
47. Braun HJ, Wasterlain AS, Dragoo JL. The use of PRP in ligament and meniscal healing. *Sports Med Arthrosc Rev*. 2013 Dec;21(4):206-12. doi: 10.1097/JSA.000000000000005
48. Zhou Y, Wang JH. PRP Treatment Efficacy for Tendinopathy: A Review of Basic Science Studies. *Biomed Res Int*. 2016;2016:9103792. doi: 10.1155/2016/9103792. Epub 2016 Aug 16.
49. Kim SJ, Yeo SM, Noh SJ, et al. Effect of platelet-rich plasma on the degenerative rotator cuff tendinopathy according to the compositions. *J Orthop Surg Res*. 2019 Dec;14(1):408. doi: 10.1186/s13018-019-1406-4
50. Lim W, Park SH, Kim B, et al. Relationship of cytokine levels and clinical effect on platelet-rich plasma-treated lateral epicondylitis. *J Orthop Res*. 2018 Mar;36(3):913-20. doi: 10.1002/jor.23714. Epub 2017 Sep 20.
51. Shichao T, Ji L, Changqing Z. Platelet-rich plasma inhibits inflammatory factors and represses rheumatoid fibroblast-like synoviocytes in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Med*. 2017 Nov;17(4):441-9. doi: 10.1007/s10238-017-0449-2. Epub 2017 Jan 24.
52. Jin CH, Chae SY, Kim TH, et al. Effect of tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand on the reduction of joint inflammation in experimental rheumatoid arthritis. *J Pharmacol Exp Ther*. 2010 Mar;332(3):858-65. doi: 10.1124/jpet.109.159517. Epub 2009 Nov 20.
53. Yao Q, Seol DW, Mi Z, et al. Intra-articular injection of recombinant TRAIL induces synovial apoptosis and reduces inflammation in a rabbit knee model of arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2006;8(1):R16. doi: 10.1186/ar1867.
54. Ichikawa K, Liu W, Fleck M, et al. TRAIL-R2 (DR5) mediates apoptosis of synovial fibroblasts in rheumatoid arthritis. *J Immunol*. 2003 Jul 15;171(2):1061-9. doi: 10.4049/jimmunol.171.2.1061

О Б З О Р Ы / R E V I E W S

55. Chyuan IT, Tsai HF, Liao HJ, et al. An apoptosis-independent role of TRAIL in suppressing joint inflammation and inhibiting T-cell activation in inflammatory arthritis. *Cell Mol Immunol*. 2018 Sep;15(9):846-57. doi: 10.1038/cmi.2017.2. Epub 2017 Apr 10.
56. Lippross S, Moeller B, Haas H, et al. Intraarticular injection of platelet-rich plasma reduces inflammation in a pig model of rheumatoid arthritis of the knee joint. *Arthritis Rheum*. 2011 Nov;63(11):3344-53. doi: 10.1002/art.30547
57. Nadia A, Asmaa M. Anti-arthritic Effects of Platelets Rich Plasma and Hyaluronic Acid on Adjuvant-induced Arthritis in Rats. *International Journal of Pharmacology*. 2020;16:33-46; doi: 10.3923/ijp.2020.33.46
58. Badsha H, Harifi G, Murrell WD. Platelet Rich Plasma for Treatment of Rheumatoid Arthritis: Case Series and Review of Literature. *Case Rep Rheumatol*. 2020 Jan 31;2020:8761485. doi: 10.1155/2020/8761485. eCollection 2020.
59. Latalski M, Walczyk A, Fatyga M, et al. Allergic reaction to platelet-rich plasma (PRP): Case report. *Medicine (Baltimore)*. 2019 Mar;98(10):e14702. doi: 10.1097/MD.00000000000014702
60. Shanshan Y, BinZhou Y, Chen S. Platelet-rich plasma promotes the migration and invasion of synovial fibroblasts in patients with rheumatoid arthritis. *Mol Med Rep*. 2016 Sep;14(3):2269-75. doi: 10.3892/mmr.2016.5500. Epub 2016 Jul 11.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

11.11.2020/27.12.2020/29.12.2020

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.

Маглеваний С.В. <https://orcid.org/0000-0001-8027-8624>

Нарышкин Е.А. <https://orcid.org/0000-0001-7622-9678>

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

Макаров М.А. <https://orcid.org/0000-0002-56267404>

Avascular Necrosis of the Foot and Ankle in a Patient with Systemic Sclerosis: A Case Based Review

Heline Wastyn¹, Mathias Leys, M.D.², Frederick Michels, M.D.³,
Anne-Leen Deleu, M.D.⁴, Evie Vereecke, prof.⁵, Giovanni Matricali, prof., M.D., PhD⁶,
Stefan Clockaerts, M.D.⁷

¹Medical Student, Faculty of Medicine, KU Leuven, Belgium; ²Department of Pneumology, AZ Groeninge Kortrijk, Belgium; ³Department of Orthopedics and Traumatology, AZ Groeninge Kortrijk, Belgium; ⁴Resident in Department of Nuclear Medicine, AZ Groeninge Kortrijk, Belgium; ⁵Department of Development and Regeneration, Kulak Kortrijk Campus, Belgium; ⁶Department of Orthopedic Surgery, University Hospitals Leuven, Leuven, Belgium; ⁷Department of Development and Regeneration, KU Leuven, Heverlee, Belgium; Institute of Orthopaedic Research & Training (IORT), Leuven, Belgium; Foot and Ankle Unit, Department of Orthopedics and Traumatology, AZ Sint-Maarten Mechelen, Belgium; Tissue Homeostasis and Disease, Skeletal Biology and Engineering Research Center, KU Leuven, Belgium

Address for correspondence: Preshoekstraat 33, 8930 Lauwe, Belgium

This review describes a case of atraumatic avascular necrosis in the foot and ankle in a patient with systemic sclerosis who did not receive corticosteroid therapy. Both avascular necrosis and systemic sclerosis are uncommon disease entities. This case demonstrates that vasculitis and secondary vasoconstriction in the pathogenesis of systemic sclerosis are important risk factors for the development of avascular necrosis of the foot and ankle. Therefore, if these patients develop chronic foot and ankle pain, avascular necrosis should be included in the differential diagnosis, even if they do not receive corticosteroids. For the diagnosis and follow-up of avascular necrosis MRI remains the gold standard. Thus, MRI should be used to diagnose avascular necrosis in an early stage.

Level of Clinical Evidence: 4.

Key words: Osteonecrosis; Scleroderma, Systemic; Tomography; Magnetic Resonance Imaging.

Contact: Heline Wastyn; heline.wastyn@student.kuleuven.be

For reference: Wastyn H, Leys M, Michels F, et al. Avascular Necrosis of the Foot and Ankle in a Patient with Systemic Sclerosis: A Case Based Review. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2021;15(1):94–97. DOI: 10.14412/1996-7012-2021-1-94-97

Introduction

Systemic sclerosis (SSc) is an autoimmune rheumatic disease characterized by fibrosis of the skin and internal organs due to excessive collagen production and vasculitis of small arteries. The prevalence of SSc is estimated between 3 and 24 cases per 100,000 people [1]. Female gender and African origin are risk factors for SSc [1].

Avascular necrosis (AVN) or osteonecrosis is bone death due to the disturbance of the vascular supply to the bone [2]. The incidence of AVN is approximately 3/100,000 [3], of which 3% involves the foot or ankle, whereas the hip is involved in 75.9% of cases [4]. AVN is often caused by a traumatic event but can also have an atraumatic cause such as the use of corticosteroids, alcoholism, hyperlipidemia, hemoglobinopathies/thrombophilia or diabetes mellitus.

As the treatment of systemic causes often includes corticosteroids, determining the exact cause can prove to be challenging. We present a case in which SSc can be identified as the causal factor in AVN since the patient did not receive any treatment with corticosteroids or had other concurrent pathology that may induce AVN.

Case Report

A 67-year-old woman complained of invalidating pain in the left foot that started spontaneously one year ago. She had a history of peripheral polyneuropathy, abdominal pain, acrosclerosis and pulmonary hypertension in the context of systemic sclerosis. She was treated with pulmonary vasodilators (macitentan, tadalafil),

asaflo, bumetanide (Burinex), spironolactone, rosuvastatin and analgesics. She had not previously received any glucocorticoids.

On examination there was a pronounced swelling of both the ankle and the foot. The alignment was neutral, but weight bearing was not possible. There were inflammatory signs of dolor and calor, but no erythema. The functional assessment was limited due to pain. Palpation showed pronounced non-specific tenderness. The neurovascular examination showed limited hyporeflexia and mild deep sensory disturbance without clearly abnormal electromyogram.

Previous radiographs showed no other structural abnormalities but mild osteopenia and limited subchondral sclerosis (Fig. 1A). A Tc-99m HDP bone scintigraphy one month after the onset of the symptoms (one year before consultation) showed a hot spot in the talus, which was interpreted as a stress fracture (Fig. 2A). Supportive treatment with a walker boot provided initial symptom relief. However, due to ongoing discomfort 6 months later, a new bone scintigraphy was performed, which showed an active arthropathy mainly in the calcaneocuboid and subtalar joints (Fig. 2B). Finally, an additional MRI was performed seven months after the radiographs, which showed extensive AVN of different bones in the hind-, mid- and forefoot and of the tibia (Fig. 1B; Fig. 1C).

Maximum conservative treatment was opted for with limited weightbearing, a walking boot and pain medication. One year after the onset of the symptoms, the mobility and function of the joints is intact, and she has weaned off the walking boot.



Fig. 1. Radiographic and MRI Images of the Left Foot and Ankle. (A) Lateral and Anteroposterior Radiographic Images of the Left Foot and Ankle: the arrows indicate areas of limited osteopenia and subchondral sclerosis, which corresponds to stage II of avascular necrosis. (B) Sagittal T2-Weighted MRI Images and (C) Sagittal T1-Weighted MRI Images of the Left Foot and Ankle with arrows indicating extensive avascular necrosis of the hind-, mid- and base of the forefoot and the tibia, corresponding to stage II/III of AVN

Discussion

This case highlights the importance of considering AVN in the differential diagnosis in patients with chronic foot and ankle pain. AVN is caused by a disruption of the blood flow to the bone. This can be caused by a variety of processes including traumatic or compressive arterial inflow disruption, venous outflow obstruction or intraluminal vascular occlusion [2]. Trauma is a frequent cause of AVN in the femoral head, humeral head, scaphoid and talus. Besides trauma, AVN can also have an atraumatic cause such as the use of corticosteroids, alcoholism, hyperlipidemia, hemoglobinopathy/thrombophilia, diabetes mellitus or irradiation. If there is a systemic cause, such as systemic lupus erythematosus (SLE), multifocal infarctions of the foot and ankle can occur [2, 5, 6]. There are several case reports that describe an association between SSc and AVN, which is most commonly observed in the hip [7–9] and lunate bone [10–12]. However, only two cases of SSc with AVN of the foot are briefly mentioned in literature [13, 14]. In both cases, the talus was affected. In one of these cases multiple joints were affected, namely both hips and both taluses, and the patient never received any corticosteroids either [13]. In the second case, no specific information was given about concurrent AVN in

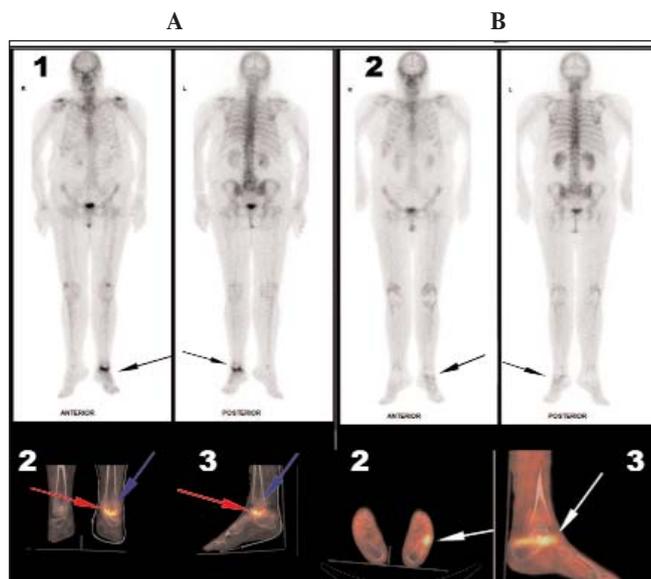


Fig. 2. Three-phase HDP-99m bone scintigraphy. (A) One month after the onset of atraumatic pain in the left ankle, possibly corresponding to stage II/III of avascular necrosis. (1) Whole body scintigraphy showing increased bone turnover of the left ankle (black arrows). (2) Coronal and (3) sagittal SPECT/CT reconstructions of the feet in the same patient showing a hot spot (red arrows) in the base of the talus, and a relatively colder zone (blue arrows) in the cranial pole of the talus. (B) 18 months after the onset of atraumatic pain in the left ankle, possibly corresponding to a late phase of avascular necrosis. (1) Whole body scintigraphy no longer showing increased bone turnover of the left ankle (black arrows). (2) Transverse and (3) sagittal SPECT/CT reconstructions of the feet in the same patient showing active calcaneocuboid (2) and subtalar (3) arthropathy (white arrows), characterized by degenerative changes of the joints involved in the disease process

other bones of the foot or other joints, on the use of corticosteroids or on the use of MRI for the diagnosis of AVN [14].

In systemic sclerosis (SSc), the characteristic changes in blood vessels are well known and are caused by three separate processes [15]. First, autoantibodies are produced, and cell-mediated autoimmunity is activated by abnormalities in the innate and adaptive immune system. Second, defective endothelial cells and fibroproliferative vasculopathy of small blood vessels develop. The damage to the endothelial cells leads to vasoconstriction (influenced by endothelin) and to obliteration of the micro- and macrovasculature. Finally, because of fibrogenic characteristics of endothelin and the abnormal fibroblast growth, qualitatively normal collagen is excessively produced. These three mechanisms affect all blood vessels in the body. For instance, vasculitis induced vasoconstriction can cause pulmonary hypertension and abdominal angina. Both the macro- and microvascular effects of vasculitis could be the cause of sporadic occurrence of AVN in SSc, similarly to the pathogenesis of acral osteolysis in SSc. Treatment with corticosteroids is also a known risk factor for developing AVN, but vasculitis itself and vasoconstriction are separate risk factors for AVN development and play an important role in its pathogenesis. Therefore, the

Table 1. Imaging Features of Different Stages of Avascular Necrosis

Stage	Symptoms	RX / CT	MRI	Bone scintigraphy
0	None	Normal	Bone marrow edema	Cold spot
I	Pain on weight support	Osteopenia	Osteosclerosis (double-line sign)	Hot spot surrounding cold spot
II	Continuous pain	Osteopenia, osteosclerosis	Osteosclerosis (double-line sign)	Hot spot surrounding cold spot
III	Irradiating pain	Bone collapse	Bone collapse	Hot spot
IV	Severe pain	Bone collapse, joint destruction	Bone collapse, joint destruction	Bone collapse (CT)

diagnosis of AVN should also be considered in patients with SSc who are not receiving corticosteroids.

In atraumatic AVN, vasculopathy disrupts the blood flow to the bone and causes oxygen deprivation in the bone tissue (stage 0). The affected bone attempts to repair itself via reossification, revascularization and resorption of necrotic bone (stage I-II). In severe cases the bone can collapse which causes severe pain and inability to use the affected joint (stage III). The collapsed bone often results in damage the cartilage surface and causes osteoarthritis in the long term (stage IV). The time between the onset of the first symptoms and bone collapse can take several months to over a year. The processes of reossification and resorption in the bones affected by AVN can be visualized using different medical imaging techniques: radiography, Computed Tomography (CT) and Magnetic Resonance Imaging (MRI)(2). The different stages of AVN and their corresponding findings on clinical examination, radiography/CT, MRI and Tc-99m HDP bone scintigraphy with Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT) are summarized in Table 1.

AVN appears similarly on radiography and CT. In stage 0 of AVN, radiography and CT will not show any abnormalities of the affected bones. This time lag between the vascular insult and visible radiographic manifestations mirrors the underlying pathophysiology. The interruption of the blood supply induces hyperemia in the portions of the bone that are still perfused. This results in resorption of healthy bone and causes a relative osteopenia. As the bone is further resorbed, the contrast with the remaining necrotic bone increases. In stage I and II, the necrotic bone appears sclerotic since it cannot be reabsorbed anymore due to the lack of perfusion. Nevertheless, during reossification, new bone is laid down over the necrotic trabeculae which leads to further sclerosis and enlargement of the contrast with the healthy bone. Revascularization and resorption tend to occur around the area of osteonecrosis, which can result in a lucent rim around the necrotic bone. In stage III signs of bone collapse are visible and in stage IV changes towards osteoarthritis, such as joint space narrowing, sclerosis and osteophytosis, are visible.

While different stages of AVN can be recognized on CT, MRI is considered the gold standard for the radiographic diagnosis of AVN. Even in stage 0, early signs of AVN, namely bone marrow edema, can be detected, which is not possible using CT imaging. The bone marrow edema corresponds to a low intensity zone on T1-weighted images and to a high intensity zone on T2-weighted

images. Histologically, bone marrow edema corresponds to ischemic death of hematopoietic cells, endothelial cells and lipocytes. This induces an elevated amount of extracellular fluid in the bone. Edema can be detected two weeks after the disruption of the blood supply. In stage I and II of AVN, MRI shows sclerosis of the bone, both on T1- and T2-weighted images. The double-line sign is described as a typical sign in these stages. It represents the necrotic bone and the viable granulation tissue as a low intensity edge and a high intensity center on T2-weighted images. The double-line sign is rarely observed in the foot and ankle and is more frequently observed in AVN of the humeral head and femur. Yet, in this patient the MRI of the foot does depict the double line sign. In stage III and IV of AVN, collapse of the bone and late changes in the affected joint are also clearly visible on MRI.

Another type of imaging that can be used to visualize different stages of AVN is bone scintigraphy where Tc-99m HDP uptake represents the zones of decreased, normal or increased bone turnover. Therefore, in stage 0 of AVN only a zone of decreased bone turnover will be visible, the so-called «cold spot». Nonetheless, this image is rarely captured. In stage I and II the cold spot is still visible, representing the necrotic bone, but is now surrounded by a zone of increased bone turnover, representing an attempt of the body to reconstruct the bone. In stage III the cold spot is no longer visible and is replaced by the zone of increased bone turnover. In stage IV the bone is deformed and there is no longer new bone formation. These imaging features for each stage of AVN have not yet been described in the foot.

In conclusion, AVN should be considered in the differential diagnosis of foot and ankle pain in a patient with SSc, even in the absence of corticosteroid therapy. MRI remains the gold standard to diagnose AVN.

Key points:

- Atraumatic avascular necrosis of the foot is a possible complication of systemic sclerosis.
- Avascular necrosis should be suspected in patients with systemic sclerosis who develop chronic joint pain.
- Literature suggests that vasculitis and vasoconstriction in systemic sclerosis play an important role in the pathogenesis of avascular necrosis.
- MRI is the gold standard for the radiographic diagnosis of AVN of the foot.

R E F E R E N C E S

1. Ranque B, Mouthon L. Geoepidemiology of systemic sclerosis. *Autoimmun Rev.* 2010 Mar;9(5):A311-8. doi: 10.1016/j.autrev.2009.11.003. Epub 2009 Nov 10.
2. Couturier S, Gold G. Imaging Features of Avascular Necrosis of the Foot and Ankle. *Foot Ankle Clin.* 2019 Mar;24(1):17-33. doi: 10.1016/j.fcl.2018.10.002. Epub 2018 Nov 26.
3. Cooper C, Steinbuch M, Stevenson R, et al. The epidemiology of osteonecrosis: Findings from the GPRD and THIN databases in the UK. *Osteoporos Int.* 2010 Apr;21(4):569-77. doi: 10.1007/s00198-009-1003-1. Epub 2009 Jun 23.
4. Moon DK. Epidemiology, Cause, and Anatomy of Osteonecrosis of the Foot and Ankle. *Foot and Ankle Clinics.* Vol. 24. W.B. Saunders; 2019. P. 1-16.
5. Gontero RP, Bedoya ME, Benavente E, et al. Osteonecrosis in Systemic Lupus Erythematosus. *Reumatol Clin.* May-Jun 2015;11(3):151-5. doi: 10.1016/j.reuma.2014.05.005. Epub 2014 Nov 22.
6. Ekinci RMK, Balc S, Celik G, et al. Symptomatic multifocal avascular necrosis in an adolescent with neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *Reumatologia.* 2019; 57(3):182-7.
7. Wilde AH, Rodnan GP, Mankin HJ. Avascular necrosis of the femoral head in scleroderma. *Arthritis Rheum.* Jul-Aug 1970; 13(4):445-7. doi: 10.1002/art.1780130414.
8. Buslau M, Spitzenberger D. Unklare Hüftschmerzen bei systemischer Sklerodermie: Osteonekrose. *Z Rheumatol.* 2013 Aug;72(6):601-5. doi: 10.1007/s00393-013-1152-7.
9. Shah AA, Wigley FM. Often Forgotten Manifestations of Systemic Sclerosis. *Rheum Dis Clin North Am.* 2008 Feb;34(1):221-38; ix. doi: 10.1016/j.rdc.2007.10.002.
10. Frerix M, Kröger K, Szalay G, et al. Is osteonecrosis of the lunate bone an underestimated feature of systemic sclerosis? A case series of nine patients and review of literature. *Semin Arthritis Rheum.* 2016 Feb;45(4):446-54. doi: 10.1016/j.semarthrit.2015.07.010. Epub 2015 Aug 4.
11. Zegarra-Mondragon S, Llop-Vilaltella M, Sifuentes-Giraldo WA, de la Puente Bujidos C. Osteonecrosis of the Lunate Associated With Systemic Sclerosis: Report of 4 Cases. *Reumatol Clin.* Sep-Oct 2019;15(5):e70-e71. doi: 10.1016/j.reuma.2017.10.010. Epub 2017 Dec 16.
12. Bruni C, Guiducci S, Bellando-Randone S, et al. Avascular bone necrosis: An underestimated complication of systemic sclerosis. *Semin Arthritis Rheum.* 2017 Aug;47(1):e3-e5. doi: 10.1016/j.semarthrit.2017.03.015. Epub 2017 Mar 21.
13. Fossaluzza V, Peressini A, De Vita S. Multifocal ischemic necrosis of bone in scleroderma. *Clin Rheumatol.* 1991 Mar;10(1):95-7. doi: 10.1007/BF02208044.
14. Delanois RE, Mont MA, Yoon TR, et al. Atraumatic Osteonecrosis of the Talus. *J Bone Joint Surg Am.* 1998 Apr;80(4):529-36. doi: 10.2106/00004623-199804000-00009.
15. Pattanaik D, Brown M, Postlethwaite, Bradley C. Postlethwaite AE. Pathogenesis of systemic sclerosis. *Front Immunol.* 2015 Jun 8; 6:272. doi: 10.3389/fimmu.2015.00272. eCollection 2015.

Received/Reviewed/Accepted
14.12.2020/21.01.2021/23.01.2021

Declarations

Funding: No funding was received for this work from National Institutes of Health (NIH), Wellcome Trust, Howard Hughes Medical Institute (HHMI); or other institutions.

Conflict of interest: The authors declare no conflicts of interest.

Availability of data and material: Not applicable.

Code availability: Not applicable.

Acknowledgments: None.

Helene Wastyn <https://orcid.org/0000-0001-7708-4167>

Тромбоэмболические осложнения при антифосфолипидном синдроме и анкилозирующем спондилите (два клинических случая)

Нурбаева К.С.¹, Чельдиева Ф.А.^{1,2}, Шумилова А.А.¹, Лиля А.М.^{1,2}, Решетняк Т.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, Москва, 115522, Каширское шоссе, 34А; ²Россия, 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1

Представлены два пациента с клиническими проявлениями антифосфолипидного синдрома (АФС) и анкилозирующего спондилита (АС). Особенностью этих случаев являются дебют заболеваний в детском возрасте, а также наличие не только внескелетных проявлений, но и осложнений или проявлений другой патологии. В первом случае — это тромбоз поверхностных вен голеней с развитием посттромбофлебитического синдрома, во втором — порок аортального клапана как следствие перенесенного аортита с дилатацией восходящего отдела аорты, что привело к протезированию аортального клапана и последующей его дисфункции в результате тромбоза протеза клапана.

Обсуждается частота выявления антифосфолипидных антител (аФЛ), АФС и тромбозов при АС. Отдельно рассмотрена роль ингибиторов фактора некроза опухоли α (иФНО α) в индукции синтеза аФЛ и развитии АФС у пациентов с АС.

Данные о встречаемости аФЛ, причинах развития тромбозов при АФС и роли иФНО α остаются неполными. Возможно, сочетание АФС и АС — недооцененная проблема, а имеющиеся в литературе сведения не отражают реальных цифр. Очевидно, что необходимы дальнейшие исследования в этом направлении для улучшения курации больных АС с тромбозами.

Ключевые слова: антифосфолипидный синдром; анкилозирующий спондилит; аортит; антифосфолипидные антитела; тромбозы; ингибиторы фактора некроза опухоли α .

Контакты: Татьяна Магомедалиевна Решетняк; t_reshetnyak@yahoo.com

Для ссылки: Нурбаева КС, Чельдиева ФА, Шумилова АА и др. Тромбоэмболические осложнения при антифосфолипидном синдроме и анкилозирующем спондилите (два клинических случая). Современная ревматология. 2021;15(1):98–104. DOI: 10.14412/1996-7012-2021-1-98-104

Thromboembolic complications in antiphospholipid syndrome and ankylosing spondylitis (two clinical cases)

Nurbaeva K.S.¹, Cheldieva F.A.^{1,2}, Shumilova A.A.¹, Lila A.M.^{1,2}, Reshetnyak T.M.^{1,2}

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia;

²Department of Rheumatology, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russia

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

We presented two clinical cases with clinical manifestations of antiphospholipid syndrome (APS) and ankylosing spondylitis (AS). The peculiarity of these cases is the onset of diseases in childhood, as well as the presence of not only extra-skeletal manifestations, but also complications or manifestations of other pathology. In the first case, it was thrombosis of the superficial veins of the lower limbs with the development of post-thrombotic syndrome. In the second case, aortic valve defect, as a result of aortitis with a dilatation of the ascending aorta, which led to aortic valve replacement and its subsequent dysfunction because of thrombosis of the valve prosthesis.

The frequency of detection of antiphospholipid antibodies (aPL), APS and thrombosis in AS is discussed. The role of tumor necrosis factor α (TNF α) inhibitors in the induction of aPL synthesis and the development of APS in patients with AS is considered either. Separately, we discussed the role of TNF α inhibitors, which are the main drugs in the treatment of ankylosing spondylitis, in the induction of aPL synthesis and the development of APS.

Data on the occurrence of aPL, the reasons for the development of thrombosis in APS and the role of TNF α inhibitors remains incomplete. Perhaps the combination of APS and AS is an underestimated problem, and the information available in the literature does not reflect the real numbers. It is obvious that further research is needed to improve the treatment of patients with AS with thrombosis.

Keywords: antiphospholipid syndrome; ankylosing spondylitis; antiphospholipid antibodies; thrombosis; tumor necrosis factor alpha inhibitors.

Contact: Tatiana Magomedalievna Reshetnyak; t_reshetnyak@yahoo.com

For reference: Nurbaeva KS, Cheldieva FA, Shumilova AA, et al. Thromboembolic complications in antiphospholipid syndrome and ankylosing spondylitis (two clinical cases). *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2021;15(1):98–104. DOI: 10.14412/1996-7012-2021-1-98-104

Антифосфолипидный синдром (АФС) — аутоиммунное заболевание, характеризующееся обязательным выявлением стойко позитивных антифосфолипидных антител (аФЛ) в сочетании с ≥ 1 клиническим эпизодом артериального, венозного тромбоза сосудов любого калибра и/или акушерской патологией [1]. Серологическими маркерами АФС являются антитела к кардиолипину (аКЛ) классов IgG и/или IgM в сыворотке или плазме в средних или высоких титрах (>40 GPL или MPL), антитела к β_2 -гликопротеину (анти- β_2 -ГП1) классов IgG и/или IgM и волчаночный антикоагулянт (ВА), выявляемые ≥ 2 раза с промежутком между исследованиями не менее 12 нед.

Согласно международным критериям 2006 г., АФС может быть диагностирован при наличии 1 клинического и 1 лабораторного признаков [2].

С 2006 г. в соответствии с международным консенсусом АФС не подразделяют на первичную и вторичную формы в связи со схожестью их проявлений и подходов к лечению [2]. Однако в литературе часто встречается термин «вторичный» АФС, под которым понимают его развитие на фоне любой другой патологии. Описано немало случаев сочетания АФС с другими ревматическими заболеваниями (РЗ), в первую очередь с системной красной волчанкой (СКВ). Открытым остается вопрос о «вторичности» АФС при СКВ в связи с перекрестом клинических симптомов и иммунологических нарушений между этими заболеваниями. В то же время различия в титрах специфических антител, спектре вовлечения разных органов и систем не позволяют исключать, что они могут быть отдельным проявлением двух редких болезней [3]. В литературе АФС при других РЗ описан в серии клинических случаев.

Приводим два собственных клинических наблюдения пациентов с анкилозирующим спондилитом (АС) и клинической картиной АФС.

Пациент С., 25 лет, госпитализирован в ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» (НИИР им. В.А. Насоновой) в марте 2020 г. Заболевание дебютировало в возрасте 17 лет (2011 г.), когда после чрезмерной физической нагрузки появилась боль в поясничном отделе позвоночника (ПОП) воспалительного характера. Самостоятельно периодически принимал нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) с хорошим эффектом.

С 2018 г начал отмечать ограничение объема движений в ПОП. По данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) всех отделов позвоночника от апреля 2019 г. выявлялись признаки дегенеративно-дистрофических изменений во всех отделах позвоночника, дорзальная протрузия L_v-S_i.

9.09.2019 г. появился диффузный отек левой голени, через несколько дней — отек правой голени. В анализах крови определялся высокий уровень D-димера — 6145 нг/мл (норма до 500). Консультирован флебологом. При ультразвуковой доплерографии (УЗДГ) сосудов нижних конечностей от 28.09.2019 г. признаков остро тромбоза не выявлено. Пройдемость глубоких и подкожных вен обеих нижних конечностей сохранена. Подозревался разрыв кисты Бейкера. При обследовании в октябре 2019 г.: тр. — 465·10⁹/л, СОЭ — 112 мм/ч, выявлено удлинение активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), в связи с чем проведены дополнительные обследования: ВА был отрицательный, но имелась позитивность по суммарным аФЛ.

Впервые консультирован в НИИР им. В.А. Насоновой в октябре 2019 г. При пересмотре данных МРТ ПОП от апреля 2019 г. выявлен активный спондилит L_v, признаков активного сакроилита (СИ) не установлено. На обзорной рентгенограмме таза — двусторонний СИ III стадии по Kellgren, двусторонний коксит, энтезиты, симфизит (рис. 1). На основании дан-



Рис. 1. Обзорная рентгенограмма таза пациента С. Двусторонний СИ III стадии по Kellgren, коксит, энтезиты
Fig. 1. Plain radiograph of the patient's C. pelvis. Bilateral sacroiliitis stage III according to Kellgren, coxitis, enthesitis

ных обследования диагностирован АС, рекомендован постоянный прием НПВП и назначено дополнительное обследование с целью выявления причин тромбоза. В анализах от 11.2019 г.: СОЭ — 60 мм/ч, HLA-B27+, анти- β_2 -ГП1 IgG + IgM + IgA — 33,24 отн. ед/мл, аКЛ IgM — 79,99 MPL, аКЛ IgG — 3,55 GPL, ВА — отрицательный, другие показатели в пределах референсных значений. По данным коагулограммы протромбиновый индекс — 77% (норма 90–105%), АЧТВ — 64,2 с (норма 21–34 с), тромбиновое время — 14,4 (норма 12–21 с), фибриноген — 3,3 (норма 2–4 г/л). В связи с удлинением АЧТВ при отсутствии ВА обследован гематологом — выявлен дефицит факторов VIII (13,7%) и XII (39,3%). Коррекция терапии не проводилась.

На фоне постоянного приема НПВП отмечал незначительное улучшение состояния в виде снижения интенсивности боли, но выраженность скованности в шейном отделе позвоночника и ПОП не уменьшилась.

В связи с сохранением активности АС на фоне приема НПВП больной госпитализирован в НИИР им. В.А. Насоновой. В анамнезе обращала на себя вниманиеотягощенная наследственность по АС. При поступлении, по данным объективного осмотра, общее состояние средней тяжести, обусловленное воспалительным процессом, индекс массы тела — 27,02 кг/м². Варикозное расширение поверхностных вен нижних конечностей. Костно-суставная система: сглаженность поясничного лордоза. Боль при перкуссии остистых отростков С₁-vii. Ограничение внутренней ротации и отведения в тазобедренных суставах из-за боли. Артриты коленных суставов. Значительное ограничение подвижности всех отделов позвоночника, экскурсия грудной клетки — 2,5 см, модифицированный тест Шобера — 1,5 см, боковые наклоны в ПОП — 8 см с обеих сторон, максимальное расстояние между медиальными лобызжками — 86 см, расстояние затылок-стена — 3 см, козелок-стена — 13 см. BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) — 4,1;

ASDAS-СРБ (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score по уровню СРБ) — 4,45. По органам и системам без особенностей. При лабораторном обследовании: общий анализ крови, мочи и биохимические показатели крови без отклонений от нормы, СОЭ по Вестегрену — 48 мм/ч, СРБ — 69,8 мг/л (норма до 5,0 мг/л), аКЛ IgG — 6,2 GPL (норма до 10 GPL), аКЛ IgM — 24 MPL (норма до 7 MPL), анти-β₂-ГП1 IgG — 4,4 ед/мл (норма до 8 ед/мл), анти-β₂-ГП1 IgM — 6,0 ед/мл (норма до 8 ед/мл), антинуклеарный фактор (АНФ) НЕР-2 — 1/320. В коагулограмме на фоне приема надропарина кальция (назначен в НИИР им. В.А. Насоновой): АЧТВ — 55,5 с (норма до 31,2 с), протромбин по Квику — 110,7% (норма до 130%), международное нормализованное отношение (МНО) — 0,95 (0,83–1,17), фибриноген — 6,01 г/л (1,80–4,0 г/л), тромбиновое время — 17,9 с (14–17,0 с), растворимые фибрин-мономерные комплексы (РФМК) — 9,0 (0–4,0), анти-Ха — 0,01 МЕ/мл (0,1–1,5 МЕ/мл). Заключение: гипокоагуляция по внутреннему пути протромбиназообразования.

УЗДГ сосудов нижних конечностей: на голенях, на уровне нижней и средней трети, в просвете притока второго ствола большой подкожной вены (БПВ) нельзя исключить наличие пристеночных тромботических масс, без признаков флотации — признаки посттромбофлебитического синдрома (ПТФС). Остальные вены нижних конечностей без патологии. Заключение: проходимость глубоких вен обеих нижних конечностях в лоцируемых отделах на момент осмотра не нарушена. Признаки ПТФС БПВ на обеих голенях. УЗИ тазобедренных суставов: выраженный коксит с двух сторон (жидкость в шеечно-капсулярном пространстве справа — 11,6 мм, слева — 12,3 мм).

Таким образом, пациент с хронической болью в спине воспалительного ритма, ограничением подвижности всех отделов позвоночника, двусторонним СИ III–IV стадии, позитивностью по В27-антигену, наличием активного спондилита по данным МРТ и периферического артрита,отягощенной наследственностью по спондилоартритам удовлетворял модифицированным Нью-Йоркским критериям АС и критериям аксиального спондилоартрита ASAS (Assessment of SpondyloArthritis International Society). Также имелись критерильные признаки АФС в соответствии с международным консенсусом 2006 г: тромбоз БПВ на уровне голени (по данным УЗДГ от марта 2020 г. выявлялись признаки ПТФС с обеих сторон), позитивность (>12 нед) по аФЛ, хотя их уровень, согласно международным критериям, был низкопозитивным. На основании перечисленных признаков диагностированы АФС вероятный, тромбоз БПВ на уровне голени от октября 2019 г., позитивность по аФЛ (IgM-аКЛ, низкопозитивный уровень). Риск тромбоза низкий. Хроническая венозная недостаточность: ПТФС, варикозное расширение вен нижних конечностей. Дефицит факторов свертывания крови (VIII, XII).

В связи с высокой активностью АС, активным спондилитом ПОП по данным МРТ, двусторонним кокситом, неэффективностью НПВП начата терапия голимумабом 50 мг подкожно 1 раз в месяц и сульфасалазином в дозе 2000 мг/сут. В качестве антикоагулянтной терапии назначен надропарин кальция 0,3 МЕ 2 раза в сутки подкожно, рекомендовано продолжать данную терапию как минимум в течение 1 мес с последующим переходом на оральные антикоагулянты — аписабан (Эликвис) 5 мг 2 раза в сутки или варфарин с целевым МНО от 2,0 до 3,0.

На фоне такой терапии в течение недели отмечена положительная динамика: уменьшились боль и скованность в позвоночнике, купированы артриты коленных суставов, сниже-

на лабораторная активность (при выписке СОЭ 32 мм/ч, СРБ 2,1 мг/л).

Второе клиническое наблюдение демонстрирует сочетание АС с внескелетными проявлениями и АФС.

Пациентка Ч., 40 лет, госпитализирована в НИИР им. В.А. Насоновой в феврале 2020 г. Дебют заболевания в 16 лет (1996 г.) с боли в нижней части спины воспалительного ритма. С 2000 г. (20 лет) — двусторонний рецидивирующий иридоциклит с атаками более 3 раз в год. В этом же году диагностирован порок аортального клапана, предположительно ревматического генеза. В 2004 г. на фоне первой беременности отмечены прогрессирование аортального порока, расширение восходящего отдела аорты. Направлена в Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева (НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева), где на 34-й неделе гестации одномоментно было выполнено протезирование аортального клапана и кесарево сечение. Послеоперационный и послеродовой период протекал без особенностей. После выписки состояние оставалось стабильным. Антикоагулянтную терапию принимала регулярно (варфарин 1–1,5 табл.) с поддержанием целевых значений МНО от 2,5 до 3,0.

В феврале 2019 г. (39 лет) на фоне полного благополучия отметила нарушение речи, слабость в правых верхней и нижней конечностях. Госпитализирована в неврологическое отделение с диагнозом: острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) по ишемическому типу в бассейне левой средней мозговой артерии (СМА), правосторонняя пирамидная недостаточность, моторная афазия, острый период. Компьютерная томография (КТ) головного мозга: ишемические изменения в бассейне корковых ветвей левой СМА, последствия перенесенных ранее нарушений мозгового кровообращения в бассейнах правой СМА и задней нижней мозжечковой артерии. Проводилась антикоагулянтная терапия с положительным эффектом. Выполнена чреспищеводная эхокардиография (ЭхоКГ), по данным которой выявлены дисфункция протеза аортального клапана и дилатация корня аорты (тромбоз клапана). В сентябре 2019 г. в НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева выполнена операция Bentall–de Bono, протезирование восходящей аорты ксенонеперикардальным протезом с механическим клапаном Карбоник №26 с оклыванием восходящей части синтетической манжетой и пластика трикуспидального клапана по de Vega. Получала далтепарин (Фрагмин) с последующим переходом на варфарин, который продолжает принимать до настоящего времени под контролем МНО.

В октябре 2019 г. отметила значительное снижение остроты зрения правого глаза. Госпитализирована в офтальмологическое отделение с диагнозом: острый иридоциклит. По результатам обследования: СРБ — 13 мг/л. УЗИ глаза: признаков отслойки сетчатки и плюс-ткани не выявлено. Плавающие помутнения в стекловидном теле обоих глаз. Рентгенография крестцово-подвздошных суставов (КПС): двусторонний СИ III стадии. В анализах от октября 2019 г: анти-β₂-ГП1 суммарные — 90,54 отн. ед/мл, аКЛ IgM — 3,59 MPL, аКЛ IgG — 1,94 GPL, HLA-B27 позитивный. На фоне локальной гормональной терапии состояние органов зрения улучшилось. С декабря 2019 г. в общем анализе крови отмечалась анемия до 91 г/л, сохранялись анти-β₂-ГП1 суммарные — 70,91 отн. ед/мл. Консультирована ревматологом по месту жительства, заподозрены спондилоартрит и АФС; инициирована терапия сульфасалазином 1500 мг/сут. При ультраспиральной КТ КПС

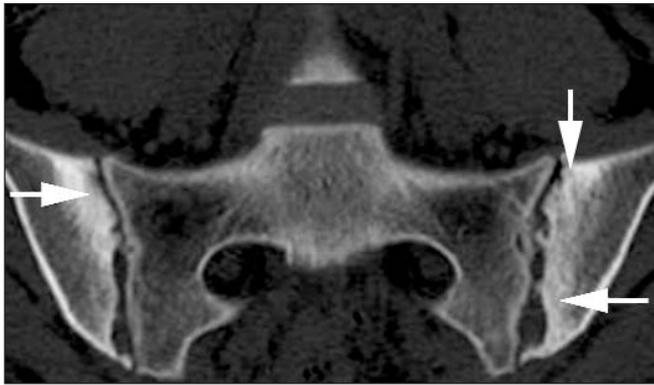


Рис. 2. КТ КПС (коронарная проекция) пациентки Ч. Неравномерная ширина суставных щелей, выраженный субхондральный склероз и многочисленные эрозии (стрелки)

Fig. 2. CT of the sacroiliac joints (coronary projection) of patient C. Non-uniform width of joint spaces, pronounced subchondral sclerosis and numerous erosions (arrows)

от ноября 2019 г. определялась рентгенологическая картина двустороннего СИ III стадии (рис. 2).

В феврале 2020 г. госпитализирована в НИИР им. В.А. Нащоковой с жалобами на значительное снижение остроты зрения правого глаза, слепоту левого глаза, на боль в нижней части спины воспалительного ритма и приступы сердцебиения. По данным осмотра: переразгибание во всех группах суставов. Ограничений подвижности позвоночника не выявлено. Артритов нет. BASDAI – 4,1, ASDAS-СРБ – 2,19. Тоны сердца приглушены, ритм правильный. По остальным органам и системам без особенностей. Данные лабораторных исследований: общий анализ крови, мочи и биохимические показатели крови в пределах референсных значений, СОЭ – 7 мм/ч, СРБ – 1,6 мг/л (норма до 5,0 мг/л), аКЛ IgG – 1,9 GPL, аКЛ IgM – 3,7 MPL, анти-β₂-ГП1 IgG – 1,1 ед/мл, анти-β₂-ГП1 IgM – 3,3 ед/мл, АНФ (HEP-2) отрицательный. Коагулограмма при поступлении на фоне приема варфарина: АЧТВ – 35,3 с, протромбин по Квику – 47,5%, МНО – 1,74, фибриноген – 4,33 г/л, тромбиновое время – 14 с, РФМК – 8 г/л. Заключение: МНО не соответствует норме при терапии непрямыми антикоагулянтами.

Данные инструментального обследования: электрокардиографические признаки синусовой тахикардии с частотой сердечных сокращений 98 в минуту. Нарушение процессов реполяризации миокарда, очагово-рубцовые изменения в нижней стенке левого желудочка, удлинение интервала QT. ЭхоКГ: состояние после протезирования восходящего отдела аорты и аортального клапана. Структура протеза не изменена, гемодинамически значимой регургитации не выявлено, скоростные показатели через клапан соответствуют норме. Дилатация левых отделов сердца. Сократительная функция миокарда левого желудочка удовлетворительная. Эксцентрическая гипертрофия миокарда левого желудочка. Консультация офтальмолога: OD – состояние после перенесенного фибринозно-пластического иридоциклита, OS – вторичная глаукома (декомпенсированная), последствия хронического увеита.

Учитывая, что у пациентки имелись хроническая боль в нижней части спины воспалительного ритма, позитивность по B27-антигену, двусторонний СИ III стадии, двусторонний рецидивирующий увеит и аортальный порок, диагностирован AC, HLA-B27-позитивный, развернутая клиническая стадия, активность высокая (BASDAI 4,1, ASDAS СРБ 2,19), с внескелет-

ными проявлениями (сочетанный аортальный порок сердца с преобладанием аортальной недостаточности III степени. Протезирование аортального клапана в 2004 и 2019 гг., OD – рецидивирующий фибринозно-пластический иридоциклит, OS – хронический увеит), функциональная недостаточность 3-й степени.

Согласно международным критериям, у пациентки имеются клинические проявления АФС: ОНМК по ишемическому типу в бассейне левой СМА (2019 г.), тромбоз протезированного аортального клапана (2019 г.), позитивность по анти-β₂-ГП1 (суммарные). Риск тромбоза по профилю аФЛ низкий.

В связи с высокой клинико-лабораторной активностью заболевания, рецидивирующим увеитом начато лечение адалимумабом 40 мг 1 раз в 2 нед подкожно. Продолжена терапия варфарином, доза в стационаре корректировалась в соответствии с показателями МНО.

Через 3 мес при контрольном обследовании на фоне терапии отмечено уменьшение выраженности боли в спине, BASDAI – 2,1 ASDAS-СРБ – 1,3

Обсуждение. AC – воспалительное заболевание из группы спондилоартритов, характеризующееся обязательным поражением КПС и/или позвоночника и частым вовлечением суставов, энтезисов и внутренних органов. Для диагностики AC используются модифицированные Нью-Йоркские критерии 1984 г. и классификационные критерии ASAS для аксиального спондилоартрита [4].

Диагноз AC в обоих клинических наблюдениях является достоверным. Особенность случаев заключается в дебюте заболевания в детском возрасте, а также в наличии не только внескелетных проявлений, но и осложнений или проявлений другой патологии. В первом случае – это тромбоз поверхностных вен голени с развитием ПТФС, во втором – порок аортального клапана как следствие перенесенного аортита с дилатацией восходящего отдела аорты, что привело к протезированию аортального клапана и последующей его дисфункции в результате тромбоза протеза клапана.

Ранее считалось, что AC относится к группе аутовоспалительных заболеваний, но в настоящее время в связи с выявлением широкого спектра аутоантител, которые потенциально участвуют в его патогенезе и могут использоваться в качестве биомаркеров и/или мишеней для терапии, предполагается, что AC также является аутоиммунным заболеванием [5]. Кроме позвоночника и суставов в воспалительный процесс могут вовлекаться различные органы и системы, но более часто поражаются глаза (увеит). Также AC рассматривается как наиболее частая причина развития аортита [6].

При AC аортит в большинстве случаев протекает бессимптомно и диагностируется ретроспективно по данным ЭхоКГ, при которой находят изменения в виде дилатации аорты и аортальной регургитации, причем данные о частоте этих изменений и их интерпретация существенно различаются [7]. У второй пациентки отмечались поражения глаз в рамках внескелетных проявлений AC, а также аорты, последнее ошибочно трактовалось как проявление хронической ревматической болезни сердца, хотя в анамнезе указаний на перенесенную острую ревматическую лихорадку не было. Развитие ОНМК могло быть спровоцировано как кардиогенной эмболией, так и тромбозом протезированных клапанов, который наблюдается при АФС наряду с тромбозами стентов после аортокоронарного шунтирования [1, 2]. Поэтому в механизме развития тромботических осложнений у описанных нами больных может об-

суждаться роль аФЛ. Следует подчеркнуть, что в обоих случаях отмечалась высокая воспалительная активность АС, которая также могла внести свой вклад в тромбообразование [8].

У больных АС могут выявляться аФЛ. Данные об их роли и встречаемости при АС остаются противоречивыми, малочисленными и неполными. В исследованиях, проведенных еще в 80–90 гг. прошлого столетия и основанных на анализе данных небольших групп больных, уровень антител не был стратифицирован, а значения, превышающие нормы, указанные фирмами – производителями тест-систем, оценивались как позитивные. В работе испанских авторов из 84 пациентов с АС у 29% были обнаружены IgG-аКЛ, что оказалось значительно чаще, чем у здоровых лиц контрольной группы (n=40) – 5% (p<0,002), при этом только 2 больных отвечали критериям АФС [9]. Противоположные результаты были получены в работе R.R. Buchanan и соавт. [10]: ни у одного из 41 больного АС не обнаружены аКЛ. В исследовании U. Niladri и соавт. [11] аКЛ при АС выявлены в 15,6% случаев, тогда как в контрольной группе – в 11,6%, но разница была статистически незначимой. В 2016 г. Chu de Reims [12] начал клиническое исследование, целью которого является определение наличия или отсутствия аФЛ, а также тромботических или акушерских проявлений АФС у 80 больных АС. Результаты этой работы пока не опубликованы, но само ее проведение свидетельствует об актуальности изучения аФЛ при АС. У наших пациентов выявлялись суммарные анти-β₂-ГП1, при определении отдельных классов IgG и IgM результаты были в пределах референсных значений, суммарная позитивность по этим антителам была обусловлена классом IgA. В то же время в обоих наблюдениях отмечалась позитивность по IgM-аКЛ, уровень которых периодически превышал 40 MPL, что по международным критериям необходимо для диагностики АФС [2], т. е. оба пациента были позитивны по одному виду аФЛ согласно критериям АФС. И хотя IgA анти-β₂-ГП1 не относится к серологическим маркерам АФС, по данным некоторых исследований, изолированная позитивность по IgA анти-β₂-ГП1 представляется независимым фактором риска развития клинических проявлений АФС и не связана с другими факторами риска тромбоза [13].

Как показано в ряде исследований, сочетание АФС с АС встречается редко [9, 14–16], тогда как развитие тромбозов наблюдается более часто. Так, по данным шведского регистра (Swedish National Patient Register), в который включено 6448 больных АС, риск развития у них венозных тромбозов на 50% выше, чем в общей популяции. При АС отмечается и более высокий риск развития инсультов и острого коронарного синдрома [17]. В крупном канадском популяционном исследовании (n=7190) при наблюдении в среднем 6 лет тромбозы глубоких вен развились у 47 больных АС, тромбозом легочной артерии (ТЭЛА) – у 35. Заболеваемость ТЭЛА составила 0,79 случая на 1000 пациенто-лет, тромбозами глубоких вен – 1,06 на 1000 пациенто-лет, венозными тромбозами – 1,56 на 1000 пациенто-лет по сравнению с контрольной группой здоровых лиц – 0,40, 0,50, 0,77 случая на 1000-пациенто-лет соответственно. Нормализованное отношение рисков (95% доверительный интервал) развития у больных АС тромбозов глубоких вен

составляет 1,62 (1,16–2,26), ТЭЛА – 1,36 (0,92–1,99), венозных тромбозов – 1,53 (1,16–2,01). Авторы пришли к выводу, что риск развития тромбоза глубоких вен при АС повышен на 53%, венозных тромбозов – на 63% по сравнению с контролем (здоровые) [18]. Данные о наличии или отсутствии аФЛ или наследственных тромбофилий у пациентов с АС в приведенных исследованиях отсутствуют.

В наших наблюдениях у первого пациента увеличение времени свертывания при отсутствии ВА потребовало исключения дефицита факторов свертывания. Особенностью данного случая является наличие коагулопатии (дефицита факторов VIII, XII), что не повлекло за собой коррекции терапии. При дефиците фактора XII (фактор Хагемана) нет геморрагических явлений (не только спонтанных, но и при травмах), несмотря на выраженное увеличение времени свертывания крови – до 30 мин и более. Недостаточностью фибринолиза объясняется то, что у ряда больных с дефектом Хагемана, хотя и имеется резкое замедление свертываемости крови, отмечаются тяжелые и даже смертельные тромботические осложнения, в том числе ТЭЛА, которая была описана у первого выявленного носителя этого дефекта – Джона Хагемана – после перелома тазовых костей [19, 20].

Еще одним важным аспектом появления аФЛ и развития АФС является ингибция фактора некроза опухоли α (ФНОα) препаратами, которые широко используются в терапии АС и других РЗ. Однако роль ФНОα и его ингибиторов не столь однозначна [21]. Так, установлено, что при АФС наблюдается повышение уровня данного цитокина, который обладает плейотропными эффектами, в том числе в отношении системы гемостаза. ФНОα ингибирует естественный антикоагулянт (протеин С), экспрессию тромбомодулина и вызывает эндотелиальную дисфункцию, таким образом способствуя развитию тромбозов [22]. При акушерском варианте АФС высокий уровень ФНОα ассоциируется с плацентарной недостаточностью и высоким риском потери плода. J. Alijotas-Reig и соавт. [23] продемонстрировали эффективность ингибиторов ФНОα (иФНОα) адалимумаба и цертолизумаба пэггола в лечении акушерского АФС, рефрактерного к терапии низкомолекулярными гепаринами в сочетании с низкими дозами аспирина и гидроксихорохина.

Также хорошо известно, что при терапии иФНОα могут de novo образовываться аФЛ и развиваться АФС. Считается, что синтез аутоантител при использовании иФНОα может возникать из-за увеличения уровня интерлейкина 10, который активирует В-клетки и продукцию антител, а также из-за повышения активности Th2 или увеличения частоты бактериальных инфекций, которые способствуют синтезу аутоантител по механизму молекулярной мимикрии [21, 24].

Известно, что у больных АС повышен риск развития тромботических осложнений. Частота выявления аФЛ при АС требует уточнения. Нами представлены два клинических наблюдения редкого сочетания АФС и АС. Ввиду отсутствия крупных исследований данных о встречаемости аФЛ, причинах развития тромбозов при АС и роли иФНОα явно недостаточно. Возможно, сочетание АФС и АС – недооцененная проблема, а имеющиеся в литературе сведения не отражают реальных цифр. В связи с этим необходимы дальнейшие исследования в этом направлении.

Благодарности. Авторы благодарят профессора Ш.Ф. Эрдеса и заведующего отделением лучевой диагностики Л.М. Бланка за участие в диагностике и ведении пациентов с АС в представленных клинических наблюдениях.

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

1. Решетняк ТМ. Антифосфолипидный синдром: диагностика и клинические проявления (лекция). Научно-практическая ревматология. 2014;52(1):56-71. [Reshetnyak TM. Antiphospholipid syndrome: diagnosis and clinical manifestations (lecture). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2014;52(1):56-71. (In Russ.)].
2. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost*. 2006 Feb;4(2):295-306. doi: 10.1111/j.1538-7836.2006.01753.x.
3. Emmi G, Silvestri E, Squatrito D, et al. An approach to differential diagnosis of antiphospholipid antibody syndrome and related conditions. *ScientificWorldJournal*. 2014;2014:341342. doi: 10.1155/2014/341342. Epub 2014 Oct 14.
4. Эрдес ШФ, Бочкова АГ, Дубинина ТВ и др. Проект рабочей классификации анкилозирующего спондилита. Научно-практическая ревматология. 2013;51(6):604-8. [Erdes ShF, Bochkova AG, Dubinina TV, et al. Draft working classification of ankylosing spondylitis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2013;51(6):604-8. (In Russ.)].
5. Liu Y, Liao X and Shi G. Autoantibodies in Spondyloarthritis, Focusing on Anti-CD74 Antibodies. *Front Immunol*. 2019 Jan 22;10:5. doi: 10.3389/fimmu.2019.00005. eCollection 2019.
6. Годзенко АА, Бочкова АГ, Мухортова ОВ и др. Аортит при анкилозирующем спондилите: возможности диагностики и лечения. Научно-практическая ревматология 2013;51(4):451-5. [Godzenko AA, Bochkova AG, Mukhortova OV, et al. Aortitis in ankylosing spondylitis: diagnostic and treatment options. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya* 2013;51(4):451-5. (In Russ.)].
7. Годзенко АА, Бочкова АГ, Корсакова ЮО и др. Поражение сердца при анкилозирующем спондилите. Научно-практическая ревматология. 2009;47(4):4-10. [Godzenko AA, Bochkova AG, Korsakova YuO, et al. Heart damage in ankylosing spondylitis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2009;47(4):4-10. (In Russ.)].
8. Чельдиева ФА, Решетняк ТМ. Ревматоидный артрит: некоторые компоненты гемостаза и воспаление. Современная ревматология. 2019;13(3):87-94. [Chel'dieva FA, Reshetnyak TM. Rheumatoid arthritis: some components of hemostasis and inflammation. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2019;13(3):87-94. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2019-3-87-94
9. Juanola X, Mateo L, Domenech P, et al. Prevalence of antiphospholipid antibodies in patients with ankylosing spondylitis. *J Rheumatol*. 1995 Oct;22(10):1891-3.
10. Buchanan RR, Wardlaw JR, Riglar AG, et al. Antiphospholipid antibodies in the connective tissue diseases: their relation to the antiphospholipid syndrome and forme fruste disease. *J Rheumatol*. 1989 Jun;16(6):757-61.
11. Niladri Usha, Kavyanjali Sharma, Shailja Singh, et al. Is Seronegative Spondyloarthritides (SSA) Truly Seronegative? IgG-Rheumatoid Factor, Anti-Nuclear Ab, and Anticardiolipin Ab can be Positive in SSA Also. *J Immune Serum Biol*. 2015;1(1):1-4.
12. Chu de Reims. Ankylosing Spondylitis and Antiphospholipid Antibodies (ASAA). ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02809300.
13. Tortosa C, Cabrera-Marante O, Serrano M, et al. Incidence of thromboembolic events in asymptomatic carriers of IgA anti I2 glycoprotein-I antibodies. *PLoS One*. 2017 Jul 20;12(7):e0178889. doi: 10.1371/journal.pone.0178889. eCollection 2017.
14. Blanchard B, Lazareth I, Brossel C, et al. Lupus anticoagulant and leg ulcers associated with ankylosing spondylitis. *J Rheumatol*. 1991 Dec;18(12):1922-3.
15. Ames PR, Lubrano E, Searpa R, et al. Lupus anticoagulant, ankylosing spondylitis and thrombosis. *J Rheumatol*. 1993 Sep;20(9):1626-8.
16. Mateo L, Juanola X, Nolla JM, et al. Antiphospholipid syndrome in patients with ankylosing spondylitis. Presentation of 2 cases. *Med Clin (Barc)*. 1992 Mar 14;98(10):381-3.
17. Bengtsson K, Forsblad-d'Elia H, Lie E, et al. Are ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis and undifferentiated spondyloarthritis associated with an increased risk of cardiovascular events? A prospective nationwide population-based cohort study. *Arthritis Res Ther*. 2017 May 18;19(1):102. doi: 10.1186/s13075-017-1315-z.
18. Avina-Zubieta JA, Chan J, De Vera M, et al. Risk of venous thromboembolism in ankylosing spondylitis: a general population-based study. *Ann Rheum Dis*. 2019 Apr;78(4):480-5. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-214388. Epub 2019 Feb 8.
19. Sanchez-Zamora P, de la Flor-Robledo M. Acute lung injury as a consequence of fresh frozen plasma administration in a patient with factor XII deficiency. *Rev Esp Anesthesiol Reanim*. 2014 Oct;61(8):446-50. doi: 10.1016/j.redar.2013.09.012. Epub 2013 Nov 17.
20. Cornudella R, Puente F, Hortells JL, Gutierrez M. Moderate deficiency of Factor XII associated with postoperative deep venous thrombosis. *Sangre (Barc)*. 1989 Apr;34(2):144-146.
21. Becarevic M. Detrimental roles of TNF-alpha in the antiphospholipid syndrome and de novo synthesis of antiphospholipid antibodies induced by biopharmaceuticals against TNF-alpha. *J Thromb Thrombolysis*. 2017 Nov;44(4):565-570. doi: 10.1007/s11239-017-1571-4.
22. Sedger LM, McDermott MF. TNF and TNF-receptors: from mediators of cell death and inflammation to therapeutic giants-past, present and future. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2014 Aug;25(4):453-72. doi: 10.1016/j.cytogfr.2014.07.016. Epub 2014 Aug 1.
23. Aljotas-Reig J, Esteve-Valverde E, Llurba E, Gris JM. Treatment of refractory poor aPL-related obstetric outcomes with TNF-alpha blockers: Maternal-fetal outcomes in a series of 18 cases. *Semin Arthritis Rheum*. 2019 Oct;49(2):314-8. doi: 10.1016/j.semarthrit.2019.02.006. Epub 2019 Feb 11.
24. Makol A, Grover M, Guggenheim C, Hassouna H. Etanercept and venous thromboembolism: a case series. *J Med Case Rep*. 2010 Jan 15;4:12. doi: 10.1186/1752-1947-4-12.

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
30.06.2020/15.01.2021/19.01.2021

Заявление о конфликте интересов / Conflict of Interest Statement

Исследование выполнено в рамках темы ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» «Разработка методов персонализированной терапии ревматических заболеваний с коморбидной патологией» (AAAA-A19-119021190151-3, 0514-2019-0020).

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 scientific topic № AAAA-A19-119021190151-3, 0514-2019-0020 «Development of personalized therapy of rheumatic diseases with comorbid pathology».

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

Нурбаева К.С. <https://orcid.org/0000-0001-6685-7670>

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

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

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

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

Антимюллеров гормон при системной красной волчанке

Алекберова З.С., Егорова О.Н., Голоева Р.Г., Черкасова М.В.

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

В настоящее время при системной красной волчанке (СКВ) все большее внимание уделяется изучению овариального резерва, который может служить одним из показателей благоприятного ответа на терапию и планирования беременности. С этой целью в качестве наиболее чувствительного маркера, отражающего непрерывный рост мелких фолликулов, рассматривается антимюллеров гормон (АМГ). В статье приведены данные литературы о взаимосвязи сывороточного уровня гормона с возрастом, этнической принадлежностью, массой тела, активностью заболевания и проводимой терапией. Представлены три клинических наблюдения женщин детородного возраста с СКВ, разными длительностью болезни и суммарной дозой базисных противовоспалительных препаратов, у которых был определен уровень АМГ в сыворотке крови.

Ключевые слова: антимюллеров гормон; системная красная волчанка; глюкокортикоиды; иммунодепрессанты.

Контакты: Земфира Садуллаевна Алекберова; zalekberova@inbox.ru

Для ссылки: Алекберова ЗС, Егорова ОН, Голоева РГ, Черкасова МВ. Антимюллеров гормон при системной красной волчанке. Современная ревматология. 2021;15(1):105–110. DOI: 10.14412/1996-7012-2021-1-105-110

Anti-Mullerian hormone in systemic lupus erythematosus

Alekberova Z.S., Egorova O.N., Goloeva R.G., Cherkasova M.V.

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

Currently, in patients with systemic lupus erythematosus (SLE) increasing attention is paid to the ovarian reserve evaluation, which can serve as one of the markers of a favorable response to therapy and pregnancy planning. For this purpose, anti-Mullerian hormone (AMH) is considered as the most sensitive marker, that reflect the continuous growth of small follicles. The article presents data on the relationship of serum hormone levels with age, ethnicity, body weight, disease activity, and therapy. We present clinical cases of three women of childbearing age with SLE, different duration of the disease and cumulative dose of disease-modifying antirheumatic drugs in whom the level of AMH in the blood serum was measured.

Keywords: anti-Mullerian hormone; systemic lupus erythematosus; glucocorticoids; immunosuppressants.

Contact: Zemfira Sadullaevna Alekberova; zalekberova@inbox.ru

For reference: Alekberova ZS, Egorova ON, Goloeva RG, et al. Anti-Mullerian hormone in systemic lupus erythematosus. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2021;15(1):105–110. DOI: 10.14412/1996-7012-2021-1-105-110

В последние десятилетия интерес к проблеме фертильности при системной красной волчанке (СКВ) неуклонно растет. Это обусловлено достигнутыми успехами в лечении заболевания, позволяющими контролировать его активность и предотвращать развитие необратимых изменений внутренних органов, что создает предпосылки для адекватного планирования и вынашивания беременности. Женская фертильность начинает снижаться в начале третьего десятилетия жизни, что приводит к дополнительным проблемам при планировании беременности, связанным с овариальным резервом у пациенток с СКВ, поэтому важен поиск эффективных маркеров для прогнозирования потенциала яичников. Современные тесты для оценки овариального резерва включают гормональные (фолликулостимулирующий гормон – ФСГ, – ингибин В, эстрадиол, лютеинизирующий гормон) и ультразвуковые (подсчет антральных фолликулов и измерение объема яичников) маркеры. Эти тесты прямо или косвенно отражают количество оставшихся антральных фолликулов.

Одним из наиболее чувствительных маркеров, характеризующих овариальный резерв яичников, является антимюллеров гормон (АМГ), который представляет собой гликопротеин из семейства трансформирующего фактора роста β (TGF β) [1]. Он участвует в половой дифференциации эмбриона по мужскому типу, вызывая регрессию мюллерова протока – эмбриологического предшественника женского репродуктивного тракта [2]. В организме женщин АМГ вырабатывается еще до рождения (после 36-й недели гестации) в яичниках плода. Он секретируется только растущими фолликулами яичников, подавляя первичные фолликулы, и снижает чувствительность антральных фолликулов к ФСГ во время их циклического рекрутирования [3]. АМГ является ранним надежным и прямым индикатором снижения функции яичников [4]. Однако единого мнения о его пороговых значениях нет. Анализ сывороточных концентраций гормона в сопоставимых популяциях, исследованных с помощью двух различных сверхчувствительных тест-систем –

Beckman Coulter Elisa (BCE) и Diagnostic System Laboratories (DSL) Elisa, — выявил значительные различия в их значениях. T. Freour и соавт. [5] показали, что уровень АМГ при использовании набора DSL был в 4,6 раза ниже, чем при исследовании с помощью тест-системы BCE. Ранее было установлено, что уровень сывороточного АМГ $< 0,5$ нг/мл ассоциируется с истощением фолликулов, а $> 1,26$ нг/мл соответствует хорошему яичниковому резерву [6, 7]. Концентрация АМГ в сыворотке крови стабильна на протяжении всего менструального цикла и коррелирует с остаточным фолликулярным пулом у женщин репродуктивного возраста. Применение контрацептивов не оказывает существенного влияния на его содержание [8–10].

К настоящему времени проведено несколько работ, в которых сывороточный уровень АМГ использовался для оценки резерва яичников у пациенток с СКВ. Так, W. Luo и соавт. [11] на основании результатов исследования предположили, что активность СКВ может быть взаимосвязана с сывороточным уровнем АМГ. Другими исследователями обнаружено более выраженное снижение уровня АМГ в сыворотке крови у больных СКВ по сравнению с общей популяцией [12–14]. Однако Y. Li и соавт. [15] получены противоположные результаты. Имеющиеся сведения о влиянии цитостатической терапии на уровни АМГ при СКВ также противоречивы [11, 16, 17].

В целом же данные литературы указывают на роль АМГ как чувствительного и специфичного биомаркера яичникового резерва у пациенток с СКВ, о чем свидетельствуют и наши клинические наблюдения, в которых у пациенток с различной активностью СКВ, получающих цитостатическую терапию, был определен прогностический уровень сывороточного АМГ методом иммуноферментного анализа с помощью тест-системы BCE.

Клиническое наблюдение 1

Пациентка С., 29 лет, осетинка, наблюдается в ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» (НИИР им. В.А. Насоновой) с 2012 г. по поводу эритематозных высыпаний, энантемы, онемения левой кисти, головокружения, снижения остроты зрения, повышенная артериального давления до 150/80 мм рт. ст., выраженной общей слабости и утомляемости.

Из анамнеза известно, что в 20 лет (2009 г.) появились дискоидные очаги на шее и в зоне «декольте», диагностирован аллергический дерматит, локальная терапия эффекта не дала. В марте 2012 г. присоединились суставной синдром, фебрильная температура тела и чувство тревоги. По данным обследования, проведенного по месту жительства: $Hb - 83$ г/л, $тр. - 212 \cdot 10^9$ /л, $л. - 4,5 \cdot 10^9$ /л, $СОЭ 28$ мм/ч, $СРБ$ и волчаночный антикоагулянт (ВА) отрицательные, ревматоидный фактор (РФ) < 20 МЕд/мл, антитела к двуспиральной ДНК (анти-ds-ДНК) — 240 Ед/мл, антинуклеарный фактор (АНФ-Нер2) > 20 480 гомотогенного свечения; разовая протеинурия — 0,3 г/л. На основании клинико-лабораторных данных диагностирована СКВ и впервые назначены глюкокортикоиды (ГК) в дозе 24 мг/сут с последующим ее снижением до 8 мг/сут в течение 3 мес.

При обследовании в ноябре 2012 г. в НИИР им. В.А. Насоновой подтвержден диагноз СКВ, подострого течения, активность 3-й степени: нефрит с выраженным мочевым синдромом (суточная протеинурия 2,3 г/сут), дискоидные очаги,

энантема твердого неба, лейкопения и иммунологические нарушения (анти-ds-ДНК, комплементемия С3/С4, анти-Sm, SS-A/Ro), АНФ-Нер2 положительный. Проводилось следующее лечение: пульс-терапия ГК (суммарно 3000 мг, перорально 24 мг/сут), циклофосфан — ЦФ (суммарная доза к февралю 2013 г. 5600 мг), гидроксихлорохин (ГКХ) 200 мг/сут с положительным эффектом.

В январе 2013 г. развилась правосторонняя пневмония. Через 2 мес — ухудшение самочувствия, отмечалась пастозность стоп и голеней. Данные клинико-лабораторного обследования: $Hb - 118-115$ г/л, анти-ds-ДНК > 200 Ед/мл, суточная протеинурия — 2,872 г/л, мочевого осадок не изменен, по результатам биопсии почки подтвержден мезанеопролиферативный гломерулонефрит класса 2. Продолжена терапия ГК (парентерально 750 мг и перорально 24 мг/сут), впервые назначен микофенолата мофетил (ММФ) 2 г/сут, который пациентка принимала до февраля 2015 г.

В 2016 г. наступила беременность на фоне отмены ММФ и приема ГК 4 мг/сут. В III триместре развился диффузный отек нижних конечностей, суточная протеинурия — 3,635 г/л. Проведено экстренное родоразрешение на 34-й неделе гестации. Родился здоровый мальчик, рост — 47 см, масса тела — 2900 кг, оценка по шкале Апгар на 1/5-й минуте — 7/7. Лактация подавлена, проведена пульс-терапия ГК (суммарно 1500 мг) с увеличением дозы пероральных ГК до 16 мг/сут. В 2017 г. возобновлен прием ММФ в прежней дозе в комбинации с ГКХ 400 мг/сут, эту терапию получает до настоящего времени (см. таблицу). В 2018 г. активность заболевания по индексу SLEDAI 2K (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index) — 2 балла, SLICC (Systemic Lupus International Collaborating Clinic) — 1 балл, $Hb - 112$ г/л, $л. - 5,5 \cdot 10^9$ /л, $СОЭ - 12$ мм/ч, анти-ds-ДНК — 26,6 Ед/мл, АНФ-Нер2 — 1/640 sp, анти-Sm — 33,4 Ед/мл, анти-Ro > 200 Ед/мл, суточная протеинурия — 0,01 г/сут, сывороточный уровень АМГ — 6,0 нг/л.

Таким образом, отрицательного влияния заболевания и/или проводимой терапии на репродуктивную функцию не отмечено. На фоне комбинированного лечения иммуносупрессивными препаратами удалось достичь низкой активности заболевания, что позволило пациентке запланировать и выносить беременность.

Клиническое наблюдение 2

Пациентка А., 30 лет, русская, заболела в феврале 2017 г., когда впервые отметила лихорадку до 39–40 °С, артрит суставов кистей, синдром Рейно с язвочками на кистях, язвенный стоматит, единичные дискоидные высыпания в области лица и повышенное выпадение волос. Исключались заболевания: демодекс, микозы, гельминтная инвазия. Проводилась антибактериальная, антигельминтная и локальная терапия с незначительным влиянием на течение заболевания. Через год после посещения Доминиканской республики отметила эритематозные высыпания на спине, усиление симптомов синдрома Рейно. В анализах крови обращало на себя внимание ускорение СОЭ до 50 мм/ч. Установлен диагноз дискоидной красной волчанки, начата терапия ГКХ 200 мг/сут.

В апреле 2018 г. впервые госпитализирована в НИИР им В.А. Насоновой, где по данным проведенного обследования была диагностирована СКВ хронического течения, активность 3-й степени (SLEDAI 2K 13 баллов, SLICC 1 балл): множественные дискоидные высыпания, очаговая алопеция, энантема твердого неба, язвенный стоматит, хейлит, полиарт-

Характеристика пациенток с СКВ на момент определения сывороточного уровня АМГ
 Characteristics of SLE Patients at the time of serum AMH testing

Показатель	Пациентка 1	Пациентка 2	Пациентка 3
Возраст, годы	29	29	29
Этническая принадлежность	Осетинка	Русская	Даргинка
ИМТ, кг/м ²	22,14	18,38	23,88
Длительность заболевания, годы	9	2	5
Использование гормональной контрацепции	Нет	Ярина Плюс (5 лет)	Нет
Количество беременностей: до заболевания	0	0	1
на фоне лечения	1	0	2 (1 выкидыш на сроке 12 нед)
SLICC/ИП ACR	1	1	5
SLEDAI 2K	2	13	4
Лечение:			
ГК (на момент исследования), мг/сут	16	—	12
ГК (суммарно), г	25,55	—	43,655
ЦФ (суммарно), г	5,6	—	7,2
ГКХ (суммарно), г/сут	72,3	11,2	182,1
ГКХ (на момент исследования), мг/сут	400	200	—
ММФ (суммарно), г	224	—	219
ММФ (на момент исследования), г/сут	2,0	—	1,5
АЗА (суммарно), мг/сут	—	—	12,0
РТМ (суммарно), г	—	—	2,0
Время между последней дозой ЦФ и оценкой уровня АМГ	7 лет	—	6 мес
Сывороточный уровень АМГ (норма 2,2–7 нг/мл)	6,0	2,7	0,4

рит, синдром Рейно, лейкопения ($3,1 \cdot 10^9/\text{л}$), иммунологическая активность: анти-Sm, снижение уровня С4-компонента комплекса, анти-Ro, антитела к связанному с РНК-полимеразой 3 белку (анти-La), проба Кумбса положительная, ложноположительная реакция Вассермана; АНФ-Нер2 – 1/1280. Ангиопатия сетчатки. До назначения терапии был исследован уровень сывороточного АМГ, который не отличался от средних статистических показателей у здоровых женщин – 2,7 нг/л (см. таблицу).

В представленном клиническом случае у женщины репродуктивного возраста с небольшой длительностью СКВ не выявлено влияния проводимой терапии и высокой активности заболевания на уровень АМГ.

Клиническое наблюдение 3

Пациентка К., 32 лет, даргинка. Впервые обратилась в НИИР им В.А. Насоновой в 2014 г. с жалобами на полиартрит с вовлечением лучезапястных и проксимальных межфаланговых суставов кистей, локтевых суставов с формированием сибательных контрактур, отеки стоп, алопецию, невынашивание беременности, тромбоз вен правой нижней конечности. Дебют заболевания после первой беременности в возрасте 22 лет (2010 г.), закончившейся срочными самопроизвольными родами через естественные родовые пути и рождением девочки (масса тела 2480 г, рост 48 см, оценка по шкале Апгар на 1/5-й минуте 5/7). На 2-й день после родов развился острый тромбоз глубоких вен правой нижней конечности, госпитализирована в хирургическое отделение, где проводилась терапия антикоагулянтами прямого и непрямого действия, которая

была продолжена на амбулаторном этапе в течение 6 мес. В 2012 г. – вторая беременность, закончившаяся самопроизвольным выкидышем на сроке 12 нед. Через 7 мес отметила повышение температуры тела 38 °С, слабость, артрит/артралгии, нарушение ритма сердца, одышку. По месту жительства диагностированы острая ревматическая лихорадка, возвратный ревмокардит, полиартрит, хроническая сердечная недостаточность 2–3 функционального класса, посттромбофлебитический синдром. Проводилась терапия антибактериальными, нестероидными противовоспалительными препаратами и ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента с удовлетворительным эффектом. В 2014 г. возникли полиартрит, отек стоп. По данным обследования, проведенного в стационаре: Нв – 107 г/л, л. – $3,8 \cdot 10^9/\text{л}$, СОЭ – 33 мм/ч, СРБ – 25 мг/л, лейкоцитурия, бактериурия, посев мочи без роста микрофлоры, РФ и ВА отрицательные, анти-ds-ДНК – 15,1 Ед/мл. По данным эхокардиографии отмечена незначительная аортальная регургитация. При УЗИ определено диффузное увеличение щитовидной железы до 1–2 степени. Ультразвуковая доплерография нижних конечностей подтвердила посттромботическую болезнь правой нижней конечности. Учитывая результаты клинико-лабораторного обследования, установлен диагноз: СКВ подострого течения, активность 2-й степени. Рекомендации по лечению ГК, ГКХ и варфарином пациентка не соблюдала.

При обращении в НИИР им. В.А. Насоновой подтвержден диагноз СКВ, хронического течения, активность 2 (SLEDAI 2K 9, SLICC 1): артралгии, двусторонний экссудативный плеврит, адгезивный перикардит, синдром Рейно, лихорадка, лимфоаденопатия, усиленное выпадение волос, анти-Sm >200 ед/л,

АНФ-Нер2 – 1/1280 sp. Синдром Шёгрена, хроническая форма: паренхиматозный паротит выраженной стадии, позитивные анти-Ro (143,9 ед/мл) и РФ (154 МЕ/мл), СРБ – 27,7 мг/л. Генетическая тромбофилия: гомозиготная мутация в гене фактора V (FV Leiden), гетерозиготные мутации в генах γ -фибриногена, тромбоспондина 4, гликопротеина I, цитохрома P450, эпоксиредуктазы витамина K, ангиотензинконвертирующего фермента. Нарушение ритма и проводимости сердца: предсердные экстрасистолы, пароксизмы трепетания предсердий, атриовентрикулярная блокада 1-й степени. Врожденный порок сердца: открытое овальное окно со сбросом крови слева направо. Проплакс митрального клапана 1-й степени с регургитацией 1–2-й степени. Венозный тромбоз в стадии неполной реканализации глубоких и поверхностных вен правой голени. Посттромбофлебитический синдром. Железодефицитная анемия легкой степени тяжести. Аутоиммунный тиреоидит, гипертиреоз. Рецидивирующая мочевого инфекция, обострение. Начата терапия ГК 16 мг/сут, ГКХ 400 мг/сут и варфаринном 5 мг/сут.

В январе 2015 г. наступила третья беременность на фоне продолжения приема ГК 8 мг/сут, ГКХ 400 мг/сут и введения фраксипарина 0,6 мл/сут. В августе 2015 г., на 32–33-й неделе гестации, возникли лихорадка до 39 °С, боль в грудной клетке, одышка и кашель с желтой мокротой. Экстренно проведено родоразрешение путем кесарева сечения. Родился здоровый ребенок. При компьютерной томографии органов грудной клетки выявлены признаки абсцесса верхней доли правого легкого, двусторонний гнойный плеврит, двусторонняя нижнедолевая пневмония. Проводилось антибактериальное лечение с положительным эффектом. В сентябре 2016 г. появились распространенные эритематозные высыпания, выраженный отек ног; СОЭ – 70 мм/ч, гипопропротеинемия – 41,9 г/л, анти-ds-ДНК – 245,5 Ед/мл, гипокомплементемия, АНФ-Нер2 – 1/1280 sp, суточная протеинурия – 3 г/сут, измененный мочевой осадок (выраженная эритроцитурия). Интенсивная терапия ГК (суммарно 4,0 г) и ЦФ (суммарно 1,0 г) на фоне перорального приема метипреда 24 мг/сут, фраксипарина и альбумина позволила стабилизировать торпидное течение заболевания. За последние 4 года обострения носили волнообразный характер, что потребовало дополнительного парентерального введения ГК (суммарно 16,675 г), ЦФ (суммарно 7,2 г), человеческого иммуноглобулина (суммарно 55 г). В 2019 г. инициировано лечение ритуксимабом (РТМ, к настоящему моменту суммарная доза препарата составила 2,0 г) на фоне перорального приема ГК 8–16 мг/сут и антикоагулянтов. Вне обострения принимала ГКХ, или азатиоприн (АЗА), или ММФ (см. таблицу).

Последняя госпитализация в НИИР им В.А. Насоновой – в марте 2020 г. с диагнозом СКВ, хронического течения, активность умеренная (SLEDAI-2K 4 балла, SLICC/ИП 5 баллов): стойкие артриты, позитивные анти-Sm (93,2 Ед/мл), аутоантитела к экстралируемым ядерным антигенам – рибонуклеопротеинам (анти-RNP >200 Ед/л) и АНФ-Нер2 (1/1280 sp). Вторичный глюкокортикоидный остеопороз, без патологических переломов. Наследственная генетическая тромбофилия. Рецидивирующие венозные тромбозы глубоких и поверхностных вен нижних конечностей правой голени в стадии реканализации.

В представленном клиническом случае наблюдалась высокая активность СКВ, которая требовала применения мегадоз ГК и ЦФ, а также других препаратов, что, безусловно, представляло интерес для оценки овариального резерва.

Сывороточный уровень АМГ был определен после 6 мес перерыва в приеме ЦФ и составил 0,4 нг/мл, что свидетельствует об истощении фолликулов.

Обсуждение. У анализируемых пациенток не выявлено связи между возрастом и уровнем АМГ, что, вероятно, обусловлено малым числом наблюдений. В исследовании С. Di Mario и соавт. [18] обнаружена отрицательная связь между сывороточным уровнем АМГ и возрастом как у пациенток с СКВ, так и в контрольной группе, в то же время различий в уровне гормона у больных и здоровых женщин соответствующего возраста не отмечено. Другие авторы установили взаимосвязь уровня АМГ с бесплодием в молодом возрасте, доказав его высокую диагностическую ценность в качестве чувствительного и специфичного биомаркера овариального резерва при СКВ [19–22]. S. Ekblom-Kullberg и соавт. [22] при сравнении репродуктивной функции у пациенток с СКВ и здоровых женщин не обнаружили различий в уровнях АМГ, но ранняя менопауза значительно чаще наступала при СКВ. Около 14–27% женщин с преждевременной недостаточностью яичников имеют аутоиммунные реакции [23], при которых выявляются аутоантитела против стероид-продуцирующих клеток и оофорит с инфильтрацией CD4+ и CD8+ Т-лимфоцитами [24]. Показано, что у здоровых женщин моложе 45 лет низкий уровень АМГ является предиктором менопаузы [25, 26] и развития сердечно-сосудистых заболеваний, особенно ишемической болезни сердца [27, 28]. Женщины с СКВ в молодом возрасте подвержены большему риску наступления ранней менопаузы и возникновения кардиоваскулярной патологии по сравнению с общей популяцией, в связи с чем определение сывороточного уровня АМГ может иметь прогностическое значение [29, 30].

Одними из основных естественных факторов, которые приводят к снижению овариального резерва, являются этническая принадлежность и избыточная масса тела. В представленных клинических наблюдениях взаимосвязь уровня АМГ с этнической принадлежностью, индексом массы тела (ИМТ), длительностью СКВ не прослеживалась. По данным М. Angle и соавт. [31], уровень АМГ у афроамериканок 22–40 лет с СКВ был в 1,5–1,6 раза ниже, чем у женщин без СКВ. Незначительное снижение сывороточного уровня гормона у женщин с СКВ, которые никогда не лечились циклоsporином, ассоциировалось с возрастом, ИМТ и использованием гормональной контрацепции. Другие исследования продемонстрировали значимо низкий уровень АМГ у здоровых женщин из Индии, Юго-Восточной Азии, стран Карибского бассейна, Китая и Латинской Америки по сравнению с их ровесницами из Европы [32–35]. В литературе представлены сообщения о снижении овариального резерва, обусловленном избыточной массой тела, курением, эндометриозными кистами и хирургическими вмешательствами на яичниках, инфекциями органов малого таза, аутоиммунными заболеваниями, радиационным облучением и химиотерапией [1, 36, 37]. По мнению ряда исследователей, использование контрацептивов существенно не влияет на уровень АМГ [8–10, 29, 38], что было подтверждено и у нашей второй пациентки.

Предполагается, что фертильность при ревматических заболеваниях может снижаться из-за нарушений менструального цикла и ановуляторных циклов во время активности заболевания и приема высоких доз ГК [39]. Некоторая

степень нерегулярности менструального цикла наблюдается почти у 53% пациенток с СКВ в возрасте до 40 лет, а при высокой активности заболевания менструальные нарушения встречаются чаще [30]. Поражение почек и неврологическая симптоматика также могут приводить к снижению уровня АМГ при СКВ. С. Di Mario и соавт. [18] не выявили значимой разницы в показателях АМГ у пациенток с СКВ, получавших только ГКХ, ЦФ или другие иммунодепрессанты, по сравнению с контролем. Однако авторы подчеркивают, что последовательное использование метотрексата (МТ), АЗА, ММФ, циклоспорина и ЦФ приводит к значительному снижению уровня АМГ независимо от тяжести заболевания. Возможно, ЦФ и МТ существенно влияют на яичниковый резерв при СКВ. Сегодня отсутствует единое мнение о влиянии последовательного воздействия базисных противовоспалительных препаратов на овариальный резерв у больных СКВ. Одни исследователи утверждают, что у женщин с СКВ, получающих комбинированную терапию цитостатиками и ЦФ, уровень АМГ значительно ниже, чем у пациенток находящихся на монотерапии ЦФ и другими

иммунодепрессантами. В то же время ряд авторов выявил прямую корреляцию кумулятивной дозы ЦФ и МТ с низким уровнем АМГ [11, 14, 16, 17]. С. Di Mario и соавт. [18] подтвердили, что низкая суммарная доза ЦФ не обладает негативным эффектом в отношении овариального резерва, но тяжелое течение заболевания обуславливает низкий уровень АМГ.

Таким образом, собственные наблюдения и данные литературы обосновывают роль АМГ как чувствительного и специфического биомаркера яичникового резерва у пациенток с СКВ, подчеркивая важную роль в снижении овариального резерва иммуносупрессивной терапии и высокой активности заболевания. Анализ уровня АМГ в сыворотке крови у женщин детородного возраста может быть полезным при принятии терапевтических решений и выборе стратегии сохранения яичников у пациенток с СКВ, планирующих беременность. Очевидна необходимость дальнейшего изучения роли АМГ у данной категории больных, вероятно, в рамках многоцентровых клинических исследований, выполненных по единому дизайну.

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

1. Gasparin AA, Chakr RM, Brenol CV, et al. Anti-Müllerian hormone levels as a predictor of ovarian reserve in systemic lupus erythematosus patients: a review. *Rev Bras Reumatol.* 2015 Jul-Aug;55(4):363-7. doi: 10.1016/j.rbr.2014.05.008. Epub 2014 Nov 26.
2. Lee MM, Donahoe PK. Müllerian inhibiting substance: a gonadal hormone with multiple functions. *Endocr Rev.* 1993 Apr;14(2):152-64. doi: 10.1210/edrv-14-2-152.
3. La Marca A, Stabile G, Arsenio AC, Volpe A. Serum anti-Müllerian hormone throughout the human menstrual cycle. *Hum Reprod.* 2006 Dec;21(12):3103-7. doi: 10.1093/humrep/del291. Epub 2006 Aug 21.
4. Visser JA, De Jong FH, Laven JS, Themmen AP. Anti-Müllerian hormone: a new marker for ovarian function. *Reproduction.* 2006 Jan;131(1):1-9. doi: 10.1530/rep.1.00529.
5. Freour T, Mirallie S, Bach-Ngohou K, et al. Measurement of serum anti-Müllerian hormone by Beckman Coulter Elisa and DSL Elisa: comparison and relevance in assisted reproduction technology (ART). *Clin Chim Acta.* 2007 Jan;375(1-2):162-4. doi: 10.1016/j.cca.2006.06.013. Epub 2006 Jun 20.
6. Broekmans FJ, Kwee J, Hendriks DJ. A systematic review of tests predicting ovarian reserve and IVF outcome. *Hum Reprod Update.* 2006 Nov-Dec;12(6):685-718. doi: 10.1093/humupd/dml034. Epub 2006 Aug 4.
7. Gnath C, Schuring AN, Friol K, et al. Relevance of anti-Müllerian hormone measurement in a routine IVF program. *Hum Reprod.* 2008 Jun;23(6):1359-65. doi: 10.1093/humrep/den108. Epub 2008 Apr 2.
8. Jayaprakasan K, Pandian D, Hopkinson J, et al. Effect of ethnicity on live birth rates after in vitro fertilisation or intracytoplasmic sperm injection treatment. *BJOG.* 2014 Feb;121(3):300-6. doi: 10.1111/1471-0528.12504. Epub 2013 Nov 6.
9. Bleil ME, Gregorich SE, Adler NE, et al. Race/ethnic disparities in reproductive age: An examination of ovarian reserve estimates across four race/ethnic groups of healthy, regularly cycling women. *Fertil Steril.* 2014 Jan;101(1):199-207. doi: 10.1016/j.fertnstert.2013.09.015. Epub 2013 Oct 29.
10. Григорян ОР, Красновская НС, Михеев РК и др. Овариальный резерв и аутоиммунные заболевания щитовидной железы (обзор литературы). *Ожирение и метаболизм.* 2019;16(2):16-21. [Grigoryan OR, Krasnovskaya NS, Mikheev RK, et al. Ovarian reserve and autoimmune diseases of the thyroid gland (literature review). *Ozhirenie i metabolismm.* 2019;16(2):16-21. (In Russ.)].
11. Luo W, Mao P, Zhang L, et al. Assessment of ovarian reserve by serum anti-Müllerian hormone in patients with systemic lupus erythematosus: a meta-analysis. *Ann Palliat Med.* 2020 Mar;9(2):207-15. doi: 10.21037/apm.2020.02.11. Epub 2020 Mar 3.
12. Gao H, Ma J, Wang X, et al. Preliminary study on the changes of ovarian reserve, menstruation, and lymphocyte subpopulation in systemic lupus erythematosus (SLE) patients of childbearing age. *Lupus.* 2018 Mar;27(3):445-53. doi: 10.1177/0961203317726378. Epub 2017 Aug 18.
13. Malheiro OB, Rezende CP, Rocha AL, et al. Regular menstrual cycles do not rule out ovarian damage in adult women with systemic lupus erythematosus. *Gynecol Endocrinol.* 2014 Oct;30(10):701-4. doi: 10.3109/09513590.2014.922294. Epub 2014 Jun 5.
14. De Araujo DB, Yamakami LY, Aikawa NE, et al. Ovarian reserve in adult patients with childhood-onset lupus: a possible deleterious effect of methotrexate? *Scand J Rheumatol.* 2014;43(6):503-11. doi: 10.3109/03009742.2014.908237. Epub 2014 Jun 2.
15. Li Y, Zhao Y, Ci CZ, et al. Anti-Müllerian hormone: its significance in female lupus patients and relation with anti-ovarian antibody. *Chinese Journal of Rheumatology.* 2010;14:305-7.
16. Morel N, Bachelot A, Chakhtoura Z, et al. Study of anti-Müllerian hormone and its relation to the subsequent probability of pregnancy in 112 patients with systemic lupus erythematosus, exposed or not to cyclophosphamide. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013 Sep;98(9):3785-92. doi: 10.1210/jc.2013-1235. Epub 2013 Jul 5.
17. Mok CC, Chan PT, To CH. Anti-Müllerian hormone and ovarian reserve in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2013 Jan;65(1):206-10. doi: 10.1002/art.37719.
18. Clara Di Mario, Luca Petrica, Maria Rita Gigante Anti-Müllerian hormone serum levels in systemic lupus erythematosus patients: Influence of the disease severity and therapy on the ovarian reserve. *Endocrine.* 2019 Feb;63(2):369-375. doi: 10.1007/s12020-018-1783-1. Epub 2018 Oct 15.
19. Van Disseldorp J, Lambalk CB, Kwee J, et al. Comparison of inter- and intra-cycle variability of anti-Müllerian hormone and antral follicle counts. *Hum Reprod.* 2010 Jan;25(1):221-7. doi: 10.1093/humrep/dep366. Epub 2009 Oct 19.
20. Li C, Xie J, Wang X, et al. Strong reduction of anti-Müllerian hormone in systemic lupus erythematosus woman of reproductive age. *Ann Rheum Dis.* 2017;76:1226-7.
21. Sterba Y, Tanner T, Wahezi D. Evaluation of ovarian reserve and function in adolescent females with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheumatol.* 2016;68:3233-4.

22. Ekblom-Kullberg S, Kauniainen H, Alfa P. Reproductive health in women with systemic lupus erythematosus compared to population controls. *Scand J Rheumatol*. 2009;38(5):375-80. doi: 10.1080/03009740902763099.
23. Nelson LM. Clinical practice, primary ovarian insufficiency. *N Engl J Med*. 2009 Feb 5;360(6):606-14. doi: 10.1056/NEJMcп0808697.
24. Hoek A, Schoemaker J, Drexhage HA. Premature ovarian failure and ovarian autoimmunity. *Endocr Rev*. 1997 Feb;18(1):107-34. doi: 10.1210/edrv.18.1.0291.
25. Rajpert-De Meys E, Jorgensen N, Graem N, et al. Expression of anti-Müllerian hormone during normal and pathological gonadal development: association with differentiation of Sertoli and granulosa cells. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999 Oct;84(10):3836-44. doi: 10.1210/jcem.84.10.6047.
26. Bhide P, Pundir J, Homburg R, et al. Biomarkers of ovarian reserve in childhood and adolescence: a systematic review. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2019 May;98(5):563-72. doi: 10.1111/aogs.13574. Epub 2019 Mar 5.
27. Fanchin R, Taieb J, Lozano DH, et al. High reproducibility of serum anti-Müllerian hormone measurements suggests a multi-staged follicular secretion and strengthens its role in the assessment of ovarian follicular status. *Hum Reprod*. 2005 Apr;20(4):923-7. doi: 10.1093/humrep/deh688. Epub 2005 Jan 7.
28. Tsepelidis S, Devreker F, Demeestere I, et al. Stable serum levels of anti-Müllerian hormone during the menstrual cycle: a prospective study in normo-ovulatory women. *Hum Reprod*. 2007 Jul;22(7):1837-40. doi: 10.1093/humrep/dem101. Epub 2007 May 7.
29. Somunkiran A, Yavuz T, Yucel O, et al. Anti-Müllerian hormone levels during hormonal contraception in women with polycystic ovary syndrome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2007 Oct;134(2):196-201. doi: 10.1016/j.ejogrb.2007.01.012. Epub 2007 Mar 1.
30. Shabanova SS, Ananieva LP, Alekberova ZS, et al. Ovarian function and disease activity in patients with systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol*. May-Jun 2008;26(3):436-41.
31. Anglely M, Spencer JB, Lim SS, Howards PP. Anti-Müllerian hormone in African-American women with systemic lupus erythematosus. *Lupus Sci Med*. 2020 Nov;7(1):e000439. doi: 10.1136/lupus-2020-000439.
32. Chakravarty EF, Clowse ME, Costenbader K, et al. Patient risk perception of teratogenicity of disease modifying anti-rheumatic drugs. *Arthritis Rheum*. 2010;62 Suppl:S135.
33. Smyth A, Oliveira GH, Lahr BD, et al. A systematic review and meta-analysis of pregnancy outcomes in patients with systemic lupus erythematosus and lupus nephritis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010 Nov;5(11):2060-8. doi: 10.2215/CJN.00240110. Epub 2010 Aug 5.
34. Hickman RA, Gordon C. Causes and management of infertility in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)*. 2011 Sep;50(9):1551-8. doi: 10.1093/rheumatology/ker105. Epub 2011 Jun 7.
35. Boivin J, Bunting L, Collins JA, et al. International estimates of infertility prevalence and treatment-seeking: potential need and demand for infertility medical care. *Hum Reprod*. 2007 Jun;22(6):1506-12. doi: 10.1093/humrep/dem046. Epub 2007 Mar 21.
36. Costa M, Colia D. Treating infertility in autoimmune patients. *Rheumatology (Oxford)*. 2008 Jun;47 Suppl 3:iii38-41. doi: 10.1093/rheumatology/ken156.
37. Galey-Fontaine J, Cedrin-Durnerin I, Chaibi R, et al. Age and ovarian reserve are distinct predictive factors of cycle outcome in low responders. *Reprod Biomed Online*. 2005 Jan;10(1):94-9. doi: 10.1016/s1472-6483(10)60808-5.
38. Streuli I, Fraise T, Pillet C, et al. Serum antimüllerian hormone levels remain stable throughout the menstrual cycle and after oral or vaginal administration of synthetic sex steroids. *Fertil Steril*. 2008 Aug;90(2):395-400. doi: 10.1016/j.fertnstert.2007.06.023. Epub 2007 Oct 24.
39. Gayed M, Gordon C. Pregnancy and rheumatic diseases. *Rheumatology (Oxford)*. 2007 Nov;46(11):1634-40. doi: 10.1093/rheumatology/kem156. Epub 2007 Jul 10.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

21.04.2020/13.12.2020/10.01.2021

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.

Алекберова З.С. <https://orcid.org/0000-0002-6619-718X>

Голова Р.Г. <https://orcid.org/0000-0002-3139-8811>

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

Черкасова М.В. <https://orcid.org/0000-0002-5253-371X>

Применение эторикоксиба при генерализованном остеоартрите. Описание клинического случая

Дыдыкина И.С., Коваленко П.С., Кудинский Д.М.

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

В статье обсуждается лечение пациентов с первичным генерализованным остеоартритом (ОА), распространенным поражением суставов разной локализации. Представлены клинические рекомендации, которые содержат указания на различные медикаментозные и немедикаментозные подходы к лечению первичного генерализованного ОА. В соответствии с современным пониманием патогенеза ОА, роли воспаления и влияния различных провоспалительных факторов обоснована приоритетность противовоспалительной терапии, прежде всего нестероидными противовоспалительными препаратами.

Описана пациентка с первичным генерализованным ОА и низкой приверженностью лечению симптоматическими медленно действующими препаратами, которую авторы наблюдали в течение 5 лет. При обострении суставного синдрома в качестве болеутоляющего и противовоспалительного средства использовался преимущественно эторикоксиб (Костарокс®) в дозе 60 мг/сут в течение 7–14 дней с хорошим эффектом. На фоне самоизоляции и невозможности посетить врача в условиях пандемии COVID-19 из-за интенсивной боли в шейном и поясничном отделах позвоночника пациентка длительно (до 200 дней) принимала эторикоксиб, при этом продолжительность отдельных курсов достигала 3 мес. Обсуждается возможность использования эторикоксиба не только в режиме «по требованию», но и длительно — до достижения эффекта.

Ключевые слова: первичный генерализованный остеоартрит; остеоартрит коленных суставов; остеоартрит тазобедренных суставов; эторикоксиб.

Контакты: Ирина Степановна Дыдыкина; dydykina_is@mail.ru

Для ссылки: Дыдыкина ИС, Коваленко ПС, Кудинский ДМ. Применение эторикоксиба при генерализованном остеоартрите. Описание клинического случая. Современная ревматология. 2021;15(1):111–118. DOI: 10.14412/1996-7012-2021-1-111-118

Etoricoxib for generalized osteoarthritis. Case report

Dydykina I.S., Kovalenko P.S., Kudinsky D.M.

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

The article discusses the treatment of patients with primary generalized osteoarthritis (OA), a common joint lesion of different localization. Clinical guidelines are presented that provide guidance on various drug and non-drug approaches in the treatment of primary generalized OA. In accordance with the modern understanding of the pathogenesis of OA, the role of inflammation and the influence of various pro-inflammatory factors, the priority of anti-inflammatory therapy, primarily non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), is justified.

A clinical case of a 5-year observation of a patient with primary generalized OA and low compliance to treatment with symptom-modifying slow-acting drugs is described. For articular syndrome exacerbations etoricoxib (Kostarox®) was mainly used as an analgesic and anti-inflammatory agent at a dose of 60 mg / day for 7–14 days with a good effect. Due to self-isolation and inability to visit a doctor during COVID-19 pandemic, the patient took etoricoxib for a long time (up to 200 days) for severe neck- and backpain relief, the duration of some courses was up to 3 months. We discuss the possibility of etoricoxib use not only in the «on demand» mode, but also for a long time — until the effect is achieved.

Keywords: primary generalized osteoarthritis; knee osteoarthritis, hip osteoarthritis, etoricoxib

Contact: Irina Stepanovna Dydykina; dydykina_is@mail.ru

For reference: Dydykina IS, Kovalenko PS, Kudinsky DM. Etoricoxib for generalized osteoarthritis. Case report. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2021;15(1):111–118. DOI: 10.14412/1996-7012-2021-1-111-118

Остеоартрит (ОА) — наиболее частая форма поражения суставов (мелких, средних, крупных). ОА коленных и/или тазобедренных (ТБС) суставов страдает около 13% населения России старше 18 лет [1]. С 2000 по 2010 г. в Российской Федерации число больных ОА увеличилось в 2,5 раза [2], об-

щая заболеваемость в 2016 г составила 4 285 464 случая, или 3646,3 случая на 100 тыс. взрослого населения, а первичная заболеваемость — 683,4 случая на 100 тыс. взрослого населения [3]. Однако, по мнению большинства специалистов, эти данные не отражают истинную распространенность ОА.

В Международной классификации болезней артрозы (ОА) представлены рядом заболеваний и включены в разделы: M16 – ОА тазобедренного сустава, M17 – ОА коленного сустава, M18 – ОА первого запястно-пястного сустава, M19 – другие ОА. Особого внимания заслуживают пациенты с полиартрозом (полиостеоартрит, M15), в том числе с первичным генерализованным ОА (M15.0). Число таких пациентов постоянно растет, причинами этого являются пожилой возраст, увеличение массы тела, малоподвижный образ жизни, присоединение коморбидных заболеваний и др. Боль, прогрессирующее нарушение функции суставов, снижение силы мышц, изменение структуры и плотности костной ткани с разрастанием остеофитов, возникновение деформаций суставов – характерные проявления болезни, которые приводят к инвалидизации, снижению качества и продолжительности жизни.

Большинство клинических рекомендаций разработаны для ведения больных ОА коленных суставов. Представляют интерес рекомендации Международного общества по изучению остеоартрита (Osteoarthritis Research Society International, OARSI) по нехирургическому лечению ОА коленных суставов, опубликованные в 2014 г. [4]. Принципиально новым в этих рекомендациях стало выделение групп больных ОА в зависимости не только от локализации поражения суставов, но и от наличия или отсутствия сопутствующих заболеваний. Впервые были рассмотрены и предложены различные подходы к выбору лечения пациентов с изолированным поражением коленных суставов, с поражением одновременно нескольких суставов, с/без сопутствующих заболеваний. Кроме того, эксперты выделили ряд заболеваний с высоким и средним риском возникновения неблагоприятных эффектов терапии. В группу высокого риска осложнений терапии были отнесены пациенты с желудочно-кишечными кровотечениями, инфарктом миокарда и хронической болезнью почек в анамнезе. Группу со средним риском осложнений составили пациенты пожилого возраста, а также страдающие сахарным диабетом 2-го типа, артериальной гипертензией (АГ) и другими сердечно-сосудистыми заболеваниями, патологией желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), депрессивными состояниями, ожирением с ограничением двигательной активности. Основные положения этих рекомендаций представлены на схеме.

Нефармакологические методы лечения рекомендованы всем больным ОА и предполагают контроль индекса массы тела (ИМТ), увеличение физической активности с выполнением комплекса доступных упражнений в помещении, на воздухе и в воде, а также образование и самообразование пациентов в отношении ОА. Больным с распространенным (генерализованным) ОА без сопутствующих заболеваний по сравнению с аналогичными больными с изолированным ОА коленных суставов не рекомендованы

локальные формы нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) и капсаицин в связи с вовлечением многих суставов и большой площадью поражения. В остальных рекомендациях схожи. Пациентам с изолированным ОА коленных суставов с сопутствующими заболеваниями показаны только биомеханическая коррекция, ходьба с тростью, внутрисуставное введение глюкокортикоидов (ГК) и локальное применение НПВП с соблюдением принципов безопасности терапии. При распространенном (генерализованном) ОА и наличии сопутствующих заболеваний рекомендовано ограничиться бальнеотерапией, биомеханической коррекцией, внутрисуставным введением ГК, назначением селективных НПВП, дулоксетина. В обсуждаемых рекомендациях тщательно проанализированы эффекты других способов лечения ОА, таких как ультразвук, трансдермальные и пероральные формы опиоидов, диацереин, внутрисуставное введение препаратов гиалуроновой кислоты. Отмечены низкий уровень доказательств их эффективности и недостаточное количество исследований, указано на невозможность проведения контролируемых исследований с использованием данных методов терапии.

Одновременно с рекомендациями OARSI в 2014 г. были опубликованы клинические рекомендации Европейского общества по клиническим и экономическим аспектам остеопороза и остеоартрита (European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis, ESCEO), также получившие широкое применение [5]. В этих рекомендациях был впервые предложен «пошаговый» алгоритм, позволяющий врачам разных специальностей ориентироваться в многочисленных методах лечения ОА и выбирать адекватную терапию на различных стадиях заболевания. В обновленных рекомендациях ESCEO 2019 г. отмечено, что парацетамол не является «анальгетиком выбора», поскольку

Общие рекомендации для всех пациентов:

- контроль массы тела;
- образование и самообразование;
- лечебная гимнастика;
- акваэробика



*Рекомендации OARSI (2014) по нехирургическому лечению ОА коленных суставов
OARSI (2014) guidelines for the non-surgical management of knee OA*

обеспечивает минимальное, вероятно клинически не значимое, преимущество у пациентов с ОА тазобедренного или коленного сустава, а безопасность его преувеличена [6, 7]. Подчеркивается важность курсового назначения НПВП. Указано, что пероральные НПВП должны применяться с перерывами или продолжительными циклами с учетом профиля риска пациента [6]. В рекомендациях ESCEO коленный сустав принят за модель ОА.

За прошедшие годы благодаря достижениям в области иммунологии, биохимии, генетики и молекулярной биологии были раскрыты и описаны основные патогенетические механизмы ОА, изучена роль различных цитокинов в его развитии и прогрессировании. Установлено, что воспаление при ОА может протекать субклинически, распространяться на сухожилия и связки, вызывать стойкое напряжение мышц, нарушение биомеханики, недостаточность антиноцицептивных механизмов и иметь признаки периферической и центральной сенситизации. Провоспалительные факторы могут продуцироваться как синовиальной оболочкой, так и непосредственно хондроцитами, а также другими тканями, окружающими сустав. В связи с этим особое значение приобретает противовоспалительная и анальгетическая терапия. Сегодня без НПВП невозможно представить комплексную схему лечения ОА. Их эффективность доказана в многочисленных масштабных контролируемых клинических исследованиях, выполненных в соответствии с принципами доказательной медицины, длительным применением в клинической практике. Преимуществом НПВП перед наркотическими анальгетиками является то, что они не угнетают дыхательный центр, не вызывают эйфорию и лекарственную зависимость, не оказывают спазмогенное действие. Спектр НПВП постоянно расширяется, в настоящее время данная группа насчитывает более тысячи торговых наименований, отличающихся по химической структуре, механизму действия, другим фармакокинетическим и фармакодинамическим свойствам.

Возможности комплексного подхода к лечению ОА демонстрирует наше клиническое наблюдение.

Пациентка М., 59 лет, впервые обратилась в ФГБНУ «Национально-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» (НИИР им. В.А. Насоновой) в 2015 г. с жалобами на периодически возникающую боль, в том числе «стартовую», в крупных суставах (коленных и ТБС), механического типа, усиливающуюся во второй половине дня, при физической нагрузке или длительной ходьбе. Отмечала нестойкие мигрирующие артралгии в мелких суставах кистей, плечевых и голеностопных суставах, незначительное ограничение движений в шейном отделе позвоночника и плечевых суставах на фоне боли, эпизоды боли в поясничном отделе позвоночника (ПОП), не всегда связанные с физической нагрузкой.

Из анамнеза известно, что дискомфорт и боль в нижней части спины (БНЧС), в плечевых, голеностопных, коленных суставах, суставах кистей без признаков артрита появились около 15 лет назад. По поводу боли в суставах к врачам не обращалась. В тот период отмечала незначительную и непродолжительную (около 5 мин) скованность в кистях по утрам, которая проходила самостоятельно. Тогда же возникли боль и дискомфорт в шейном отделе позвоночника (ШОП), головная боль, по поводу которых обращалась к невропатологу по месту жительства. Без обследования был установлен диагноз остео-

хондроза ШОП, даны рекомендации по образу жизни, ношению шейного воротника, приему анальгетиков, миорелаксантов и НПВП. В связи с головной болью и болью в суставах эпизодически («по требованию») самостоятельно принимала НПВП (преимущественно ибупрофен в дозе до 1800 мг/сут) со слабым положительным эффектом. В 2014 г. терапевтом по месту жительства установлен диагноз полиостеоартрита. Дополнительное обследование, в том числе рентгенологическое исследование суставов, не проводилось. Получала различные НПВП: мелоксикам 7,5 мг/сут, нимесулид 100 мг/сут, диклофенак натрия 100–150 мг/сут с недостаточным эффектом.

В возрасте 55 лет стала отмечать эпизоды повышения артериального давления (АД) до 140/90–160/100 мм рт. ст., была подобрана адекватная гипотензивная терапия, коррекция которой осуществлялась каждые 2–3 года в условиях дневного кардиологического стационара. Пациентке была дана рекомендация проконсультироваться с ревматологом для уточнения диагноза и выбора тактики дальнейшего лечения, которую она оставила без внимания, и только спустя 4 года обратилась в НИИР им. В.А. Насоновой.

Из анамнеза известно, что росла и развивалась без особенностей. Образование высшее, работала инженером-проектировщиком в конструкторском бюро, выезжала на строительные объекты. Замужем. Имеет взрослую дочь. Социально-бытовые условия хорошие. Любит работать на садовом участке, своими руками делает ремонт в доме. В 55 лет вышла на пенсию, помогает в воспитании внука. Ведет активный образ жизни. Вредные привычки отрицает. Менопауза – в 52 года. Сопутствующие заболевания: АГ (на фоне лечения гипотензивными препаратами достигнуты целевые уровни АД), хронический холецистопанкреатит (соблюдает диету). Оперативных вмешательств, тромбоэмболических нарушений, травм и переломов не было.

При первичном осмотре общее состояние удовлетворительное. Пациентка правильного телосложения, повышенного питания. Рост – 165 см, масса тела – 91 кг. ИМТ – 33 кг/м² (ожирение I-й степени). Кожные покровы чистые. Слизистая оболочка полости носа сухая. Глотание безболезненно. Лимфатические узлы не увеличены. Сила и тонус мышц сохранены. Незначительный сколиоз грудного отдела позвоночника, отмечается слаженность физиологических изгибов позвоночника, пальпация паравerteбральных точек безболезненная, подвижность и функция позвоночника сохранены. Деформации мелких суставов кистей (узелки Гебердена) с двух сторон. Незначительное ограничение отведения в ТБС. Коленные суставы болезненны при пальпации, особенно в медиальном отделе, в области «гусиной лапки». Контуры суставов слажены. Оценка боли в коленных суставах по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) – 60 мм. Над легкими выслушивается везикулярное дыхание, хрипов нет. Тоны сердца несколько приглушены, ритмичные. Частота сердечных сокращений – 72 в минуту, АД – 130/85 мм рт. ст. Живот мягкий, безболезненный при пальпации. Печень и селезенка не увеличены. Поколачивание в области проекции почек безболезненное с обеих сторон. Щитовидная железа не увеличена, пальпация ее безболезненна.

По данным первичного обследования с большой уверенностью сделано заключение о наличии у пациентки первичного генерализованного ОА с поражением суставов кистей (узелки Гебердена), ТБС и коленных суставов, суставов ШОП и ПОП с началом заболевания в возрасте 45–50 лет. Для окончательного заключения и выбора тактики лечения было прове-

дено рентгенологическое, ультразвуковое и общеклиническое обследование, включавшее общепринятые в ревматологии методы.

При лабораторном обследовании показатели общего анализа крови и мочи в пределах нормы, СОЭ (по Вестергеру) — 20 мм/ч. Биохимические показатели крови не изменены, СРБ — 8,6 мг/л (норма до 5 мг/л), ревматоидный фактор отрицательный. Проба Реберга (скорость клубочковой фильтрации) в норме.

Данные рентгенологического исследования: в кистях и дистальных отделах стоп — незначительный околосуставной остеопороз, единичные кистовидные просветления костной ткани, субхондральный остеосклероз. Сужение суставных щелей некоторых суставов кистей и стоп. Остеофиты на краях суставных поверхностей преимущественно в области II, III, V дистальных межфаланговых суставов обеих кистей. Рентгенологическая картина соответствует узелковой форме ОА. В коленных суставах — признаки двустороннего ОА I стадии по Kellgren—Lawrence. На рентгенограммах костей таза мягкие ткани не изменены. Крестцово-подвздошные суставы без особенностей. Поверхность ТБС ровная, не изменена, щели не сужены, имеются остеофиты на краях позвонков в области L_{III-IV}. Симфиз без изменений. Рентгенологическая картина соответствует двустороннему коксартрозу I стадии по Kellgren—Lawrence. Признаки артроза межпозвоночных сочленений в нижне-поясничном отделе позвоночника.

Данные УЗИ ТБС и коленных суставов: контуры головок бедренных костей правильной формы. Нормальное количество жидкости в шеечно-капсулярном пространстве. Отмечается сужение суставной щели ТБС с двух сторон. Снижение эхогенности мягких тканей в области вертела слева (трохантерит?). В коленных суставах количество жидкости в пределах нормы. Синовиальная оболочка не утолщена. Незначительное истончение хряща до 1,4–1,6 мм (норма до 2,0 мм) и сужение суставной щели обоих коленных суставов.

Эзофагогастродуоденоскопия: антральный гастрит. Эрозивно-язвенные изменения не выявлены.

Денситометрия: показатели T-критерия в ПОП (L_{I-IV}) и в области шейки бедра соответствуют норме (-0,8 и -0,6 стандартного отклонения соответственно).

Данные электрокардиографии без особенностей. При эхокардиографии выявлено уплотнение аорты, створок аортального и митрального клапанов. Незначительное уплотнение листков перикарда.

На основании результатов обследования установлен диагноз: первичный генерализованный ОА узелковая форма (узелки Гебердена). Двусторонний коксартроз, стадия I, функциональная недостаточность 0. Двусторонний гонартроз, стадия I, функциональная недостаточность 0–1-й степени. Теносиновит коленных суставов. Артроз межпозвоночных сочленений ПОП. Сопутствующие заболевания: АГ 2-й степени. Высокая степень риска. Ожирение I-й степени.

Данные обследования позволили включить пациентку в группу со средним риском осложнений терапии. Было рекомендовано продолжить прием гипотензивных и сердечно-сосудистых препаратов (Конкор 5 мг/сут, Теветен 600 мг/сут, Кордипин 10 мг/сут). Назначена комбинация хондроитина сульфата и глюкозамина гидрохлорида для длительного курсового лечения в течение 3 мес (2 курса в год с интервалом 3 мес). Рекомендованы занятия лечебной физкультурой, ношение супинаторов и эластичных ортопедических наколенников. Даны

подробные разъяснения в отношении образа жизни, коррекции массы тела. В качестве противовоспалительного и анальгетического средства назначен эторикокиб 60 мг 1 раз в сутки «по требованию». Через 6–7 дней пациентка отметила хороший эффект терапии НПВП, после чего самостоятельно отменила препарат и продолжила комбинированную терапию хондроитина сульфатом и глюкозамина гидрохлоридом.

В течение 5 лет наблюдения пациентка посещала ревматолога 1 раз в год для оценки состояния и коррекции терапии. Отмечена некомплаентность в отношении длительного приема симптоматических лекарственных средств замедленного действия (Symptomatic Slow Acting Drugs for Osteoarthritis, SYSADOA), которые пациентка принимала не более 2–3 мес в течение года, ссылаясь на «высокую стоимость» препаратов или их «отсутствие в аптечной сети». При лечении SYSADOA (диацереин) отмечены неблагоприятные реакции (диарея), которые стали причиной отказа пациентки от их приема. В связи с этим проведено 3 курса внутримышечных инъекций другим SYSADOA (Алфлутоп) по 2 мл 10 инъекций через день в течение 20 дней со слабым положительным эффектом.

При обострении суставного синдрома в качестве болеутоляющего и противовоспалительного средства использовался преимущественно Костарокс® в дозе 60 мг/сут в течение 7–14 дней. Наблюдался положительный эффект. Число обострений снизилось с 6–8 до 2–3 раз в год. Пациентка оценивала свое состояние как удовлетворительное.

В 2020 г. на фоне самоизоляции в связи с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19), малоподвижного образа жизни и хронического стресса усилилась боль во всех суставах. Из-за переезда в сельскую местность не могла посещать врача для коррекции терапии. Потребность в приеме НПВП увеличилась. Из-за интенсивной боли в шейном и поясничном отделах позвоночника общее количество дней приема Костарокса достигло примерно 200, а продолжительность отдельных курсов непрерывного приема — 3 мес.

При амбулаторном обследовании в октябре 2020 г. состояние больной оценено как удовлетворительное. При осмотре признаки артрита периферических суставов отсутствовали. Функция суставов была сохранена. Отмечались напряжение мышц области плеча и шеи с двух сторон, умеренная болезненность при пальпации этого отдела и области нижней части спины. Движения в ШОП и плечевых суставах осуществлялись в полном объеме. Выявлялись крепитация в коленных суставах и незначительное ограничение при отведении ТБС.

Анализы крови (в том числе показатели СОЭ и СРБ) и мочи в норме.

Результаты рентгенологического исследования представлены на рис. 1–3.

Проспективное наблюдение за больной в течение примерно 5 лет позволило стабилизировать состояние, улучшить самочувствие и избежать значимого рентгенологического прогрессирования ОА. Рентгенологическое исследование выявило незначительную отрицательную динамику в ТБС и коленных суставах. Изменения на рентгенограммах шейного (исследование проведено впервые) и поясничного отделов позвоночника свидетельствуют о вовлечении в патологический процесс позвоночника (ОА межпозвоночных сочленений) и являются, по-видимому, следствием образа жизни, профессиональной нагрузки и др.

На фоне комплексного лечения ОА с использованием эторикокиба и ортопедических средств, а также занятий лечеб-



Рис. 1. Рентгенограммы коленных суставов в прямой проекции, октябрь 2020 г. Умеренное неравномерное сужение суставных щелей в медиальных тибioфemorальных суставах до $\leq 2,6$ мм и выраженное в латеральных — до 4,7 мм, которое косвенно отображает потерю массы суставного хряща. На краях суставных поверхностей латеральных мыщелков большеберцовых костей и медиального мыщелка правой бедренной кости формируются небольшие остеофиты. Костная целостность и суммарная конфигурация суставов сохранены, трабекулярная структура и рентгенопрозрачность костной ткани не нарушены. Мягкие ткани умеренно уплотнены со стороны медиальных заворотов. ОА коленных суставов II стадии по Kellgren—Lawrence

Fig. 1. X-rays of the knee joints in frontal projection, October 2020. Moderate uneven narrowing of the joint spaces in the medial tibiofemoral joints up to ≤ 2.6 mm and marked narrowing in the lateral — up to 4.7 mm, which indirectly reflects the loss of articular cartilage mass. Small osteophytes form at the edges of the articular surfaces of the lateral condyles of the tibia and the medial condyle of the right femur. Bone integrity and the total configuration of the joints are preserved, the trabecular structure and radiolucency of the bone tissue are not disturbed. OA of the knee joints, stage II according to Kellgren—Lawrence

ной физкультурой удалось уменьшить интенсивность боли по ВАШ с 60 до 30 мм в коленных суставах, нормализовать показатели СРБ, снизить массу тела с 91 до 79 кг, сократить число обострений с 6–8 до 2–3 раз в год. Прием НПВП в этот период осуществлялся короткими курсами (7–14 дней) до уменьшения и полного исчезновения боли. Больная смогла вести активный образ жизни.

Обсуждение. Применение НПВП продолжительными циклами не противоречит современным принципам лечения ОА. Возможность длительного непрерывного безопасного приема НПВП, в том числе ингибиторов циклооксигеназы (ЦОГ) 2, подтверждена большим клиническим опытом не только при ОА, но и при анкилозирующем спондилите (АС), БНЧС.

У нашей пациентки в условиях самоизоляции, увеличения домашней физической нагрузки и хронического стресса усилилась боль в шейном и поясничном отделах позвоночника, возникла потребность в длительном приеме Костарокса в дозе 60 мг/сут. Она использовала препарат непрерывно от 2 до 3 мес и более (в общей сложности около 200 дней в 2020 г.), что не сопровождалось возникновением неблагоприятных реакций (НР). Костарокс® (первый дже-



Рис. 2. Рентгенограмма костей таза, октябрь 2020 г. Двустороннее, относительно симметричное, равномерное сужение суставных щелей тазобедренных суставов примерно до 1,8 мм, суставные поверхности головок бедренных костей и крыши вертлужных впадин имеют четкие ровные контуры. Слева — несколько мелких остеофитов на краях боковых углов L_{IV-v}. С учетом клинической картины рентгенологические изменения в ТБС могут быть расценены как двусторонний коксартроз I стадии по Kellgren—Lawrence

Fig. 2. X-ray of the pelvic bones, October 2020. Bilateral, relatively symmetrical, uniform narrowing of the joint spaces of the hip joints up to 1.8 mm, the articular surfaces of the femoral heads and roofs of the acetabulums have clear, even contours. On the left, several small osteophytes at the edges of the L_{IV-v} lateral corners. Radiological changes in the hip joints can be regarded as bilateral coxarthrosis stage I according to Kellgren—Lawrence

нерик оригинального эторикоксиба) — современный НПВП из группы высокоселективных ЦОГ2-ингибиторов. Выбор эторикоксиба был обусловлен его фармакологическими свойствами: быстрым началом действия (через 30 мин после приема *per os* в дозе 60 мг) и длительным сохранением эффекта (до 24 ч после приема) [8]. Высокая анальгетическая эффективность препарата объясняется быстрым достижением его максимальной концентрации в плазме (0,5–1 ч), продолжительным периодом полувыведения (20–30 ч) при 100% биодоступности [9].

В сетевом метаанализе, посвященном изучению эффективности НПВП при ОА (44 исследования, n=19 045), была проведена оценка эффективности эторикоксиба, ацеклофенака, пироксикама и мелоксикама по сравнению с другими НПВП, ацетаминофеном и трамаолом, которые не вошли в предыдущие сетевые метаанализы [10]. Оказалось, что первую позицию по снижению боли (по WOMAC) занимает эторикоксиб. Стандартизированная разница средних колебалась от -18,29 (95% доверительный интервал, ДИ -28,1 до -8,46) для плацебо и до -20,6 (95% ДИ от -30,67 до -10,49) для эторикоксиба. Аналогичные данные были получены и в другом сетевом метаанализе, в котором отмечен самый высокий значимый эффект эторикоксиба наряду с диклофена-



Рис. 3. Рентгенограмма ШОП в боковой проекции, ноябрь 2020 г. На фоне умеренного усиления шейного лордоза отмечается различной выраженности уменьшение высоты всех межпозвоночных дисков в зоне видимости, на передних углах позвонков сформированы множественные разнокалиберные остеофиты. На передних контактных углах тел C_{V-IV} формируется участок грубой кальцинации передней продольной связки (явления спондилеза). Тела позвонков не деформированы, без деструктивных изменений, замыкательные пластины опорных площадок позвонков сохраняют целостность. На фоне статических нарушений и описанных выше изменений отмечается повсеместное значительное сужение суставных щелей всех uncovertebrальных и дугоотростчатых сочленений. Определяется кальцинирование хрящей гортани

Fig. 3. Radiograph in lateral projection, November 2020. Moderate increase of cervical lordosis, a decrease in the height of all intervertebral discs, multiple osteophytes of various sizes are formed at the anterior corners of the vertebrae. An area of gross calcification of the anterior longitudinal ligament (the phenomenon of spondylosis) is formed at the anterior contact angles of the bodies C_{V-IV} . No deformations of vertebral bodies detected, no destructive changes, the endplates of the vertebral support pads maintain their integrity. There is a widespread significant narrowing of the joint spaces of all uncovertebral and facet joints. Calcification of laryngeal cartilage is detected

ком 150 мг/сут [11]. Согласно составленному рейтингу, функциональную недостаточность при ОА в большей степени уменьшали (в порядке убывания): ацеклофенак, мелоксикам, эторикоксиб, трамадол, а скованность — эторикоксиб, ацеклофенак, мелоксикам, целекоксиб.

Клинические исследования свидетельствуют о том, что применение эторикоксиба характеризуется высокой противовоспалительной и анальгетической эффективностью, низким риском развития НР со стороны ЖКТ [12, 13]. Анализ объединенных данных 9 клинических исследований, включавших пациентов с ОА, ревматоидным артритом (РА) и хронической БНЧС и АС, показал, что прием эторикоксиба в дозах 60, 90 и 120 мг/сут по сравнению с напроксеном 1000 мг/сут и диклофенаком 150 мг/сут примерно на 50% уменьшал число случаев отмены или досрочного прекращения лечения из-за гастропатий, а также значительно сокращал количество больных с потребностью в одновременном применении эторикоксиба и препаратов для лечения заболеваний ЖКТ [14]. В исследовании EDGE, в которое было включено 7111 больных ОА, использовавших НПВП на протяжении до 9 мес, число случаев прекращения терапии из-за НР со стороны ЖКТ было значимо ниже при применении эторикоксиба по сравнению с диклофенаком: 9,4 против 19,2 на 100 человеко-лет (отношение рисков, ОР 0,50; 95% ДИ 0,43–0,58; $p < 0,001$) [15].

Применение селективных ингибиторов ЦОГ2 может сопровождаться повышенным риском тромбозоэмболических осложнений, в том числе инфаркта миокарда и инсульта, по сравнению с использованием неселективных НПВП, например напроксена. В анализе объединенных данных 3 исследований из программы MEDAL у пациентов с ОА ($n=24\,913$) и РА ($n=9787$) частота венозных и артериальных тромбозов при приеме эторикоксиба в дозе 60–90 мг/сут была сопоставима с таковой при приеме диклофенака 150 мг/сут [16]. В другом объединенном анализе 8 плацебо-контролируемых исследований применение НПВП при ОА, РА и хронической БНЧС ($n=4770$) сопровождалось повышением АД, при этом частота развития АГ была выше у лиц, принимавших эторикоксиб в дозе 90 мг/сут, по сравнению с плацебо ($p=0,001$), в то время как при сопоставлении напроксена и ибупрофена различия были незначимыми [17]. Частота реноваскулярных НР, отеков нижних конечностей, ухудшения течения сердечной недостаточности и повышения уровня креатинина в сыворотке крови при использовании различных НПВП существенно не различалась.

У нашей пациентки на фоне лечения не отмечено НР, поскольку она регулярно консультировалась с кардиологом и ревматологом, контролировала АД, следила за своевременной коррекцией гипотензивной и противовоспалительной терапии.

Учитывая, что среди больных ОА много пациентов пожилого и старческого возраста, необходимо тщательно оценивать у них сопутствующие заболевания и проводимую терапию. При назначении НПВП особое внимание следует уделять пациентам с ССЗ, так как ряд из них имеют значительные ограничения по применению допустимых лекарственных средств, необходимо учитывать и возможное лекарственное взаимодействие.

Важно отметить, что эторикоксиб не влияет на антитромбоцитарную активность ацетилсалициловой кислоты (АСК) в низкой дозе. Возможность взаимодействия между эторикоксибом 120 мг/сут и АСК была изучена в ходе двойного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого исследования в параллельных группах здоровых добровольцев с помощью оценки *ex vivo* агрегации тромбоцитов и образования тромбосана В: в сыворотке крови с использованием в качестве

ве агонистов арахидоновой кислоты (1,6 мМ) и коллагена (1 мкг/мл). В длительных клинических исследованиях не выявлено существенных различий в частоте НР со стороны ЖКТ у пациентов, принимавших в комбинации с АСК как селективные, так и неселективные ингибиторы ЦОГ2.

Таким образом, адекватная противовоспалительная терапия и комплексный подход к купированию боли при ОА позволяют получить положительный результат при условии

соблюдения рекомендаций. Низкая комплаентность больных ОА во многом объясняется отсутствием четкого понимания конечных целей лечения и своей роли в этом процессе. Вместе с тем врачи общей практики и терапевты нередко недооценивают масштаб проблемы ОА. По данным зарубежных авторов, в развитых странах только 30% больных следовали рекомендациям врачей, тогда как большинство не выполняли их в полном объеме [18, 19].

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

1. Галушко ЕА, Большакова ТВ, Виноградова ИБ и др. Структура ревматических заболеваний среди взрослого населения России по данным эпидемиологического исследования (предварительные результаты). Научно-практическая ревматология. 2009;47(1):11-7. [Galushko EA, Bol'shakova TV, Vinogradova IB, et al. Structure of rheumatic diseases among adult population of Russia according to data of an epidemiological study (preliminary results). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2009;47(1):11-7. (In Russ.)].
2. Балабанова РМ, Эрдес ШФ. Динамика распространенности ревматических заболеваний, входящих в XIII класс МКБ-10, 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.)].
3. 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.)].
4. McAlindon TE, Bannuru RR, Sullivan MC, et al. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2014 Mar;22(3):363-88.
5. 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.
6. Bruyere O, Honvo G, Veronese N, et al. An updated algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO). *Semin Arthritis Rheum*. 2019 Dec;49(3):337-50. doi: 10.1016/j.semarthrit.2019.04.008. Epub 2019 Apr 30.
7. 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.
8. Brune K, Furst DE. Combining enzyme specificity and tissue selectivity of cyclooxygenase inhibitors: Towards better tolerability? *Rheumatology (Oxford)*. 2007 Jun;46(6): 911-9. doi: 10.1093/rheumatology/kem070. Epub 2007 Apr 25.
9. Инструкция по медицинскому применению препарата Костарокс®. Регистрационное удостоверение ЛП-004581. [Instructions for the medical use of the drug Costarox®. Registration certificate LP-004581].
10. Jung SY, Jang EJ, Nam SW, et al. Comparative effectiveness of oral pharmacologic interventions for knee osteoarthritis: A network meta-analysis. *Mod Rheumatol*. 2018 Nov;28(6):1021-28. doi: 10.1080/14397595.2018.1439694. Epub 2018 Mar 1.
11. Rasmussen S. NSAIDs are superior to paracetamol for osteoarthritic pain and function in a network meta-analysis. *BMJ Evid Based Med*. 2018 Feb;23(1):40-1. doi: 10.1136/ebmed-2017-110878.
12. Ramey D, Watson D, Yu C, et al. The incidence of upper gastrointestinal adverse events in clinical trials of etoricoxib vs. non-selective NSAIDs: an updated combined analysis. *Curr Med Res Opin*. 2005 May;21(5):715-22. doi: 10.1185/030079905x43686.
13. Hunt R, Harper S, Callegari P, et al. Complementary studies of the gastrointestinal safety of the cyclo-oxygenase-2-selective inhibitor etoricoxib. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003 Jan;17(2):201-10. doi: 10.1046/j.1365-2036.2003.01407.x.
14. Watson D, Bolognese J, Yu C, et al. Use of gastroprotective agents and discontinuations due to dyspepsia with the selective cyclooxygenase-2 inhibitor etoricoxib compared with non-selective NSAIDs. *Curr Med Res Opin*. 2004 Dec;20(12):1899-908. doi: 10.1185/030079904X12681.
15. Baraf HS, Fuentealba C, Greenwald M, et al. Gastrointestinal side effects of etoricoxib in patients with osteoarthritis: results of the Etoricoxib versus Diclofenac Sodium Gastrointestinal Tolerability and Effectiveness (EDGE) trial. *J Rheumatol*. 2007 Feb;34(2):408-20.
16. Cannon CP, Curtis SP, FitzGerald GA, et al. Cardiovascular outcomes with etoricoxib and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis in the Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-term (MEDAL) programme: a randomised comparison. *Lancet*. 2006 Nov 18;368(9549): 1771-81. doi: 10.1016/S0140-6736(06)96666-9.
17. Curtis SP, Ng J, Yu Q, et al. Renal effects of etoricoxib and comparator non-steroidal anti-inflammatory drugs in controlled clinical trials. *Clin Ther*. 2004 Jan;26(1):70–83. doi: 10.1016/S0149-2918(04)90007-0.
18. Beadle C, Howie CR, Nuki G, et al. OARSI Recommendations for the Management of Hip and Knee Osteoarthritis: Which Treatments are Being Used? Audit of Patients Coming to Arthroplasty in Scotland. *Osteoarthritis Cartilage*. 2010;18 suppl 2: S45-S256.
19. W. Zhang, G. Nuki, R. Moskowitz et al. OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis: part III: Changes in evidence following systematic cumulative update of research published through January 2009. *Osteoarthritis Cartilage*. 2010 Apr;18(4):476-99. doi: 10.1016/j.joca.2010.01.013. Epub 2010 Feb 11.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

15.12.2020/27.01.2020/29.01.2020

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Исследование выполнено в рамках научной темы «Коморбидные инфекции при ревматических заболеваниях и проблемы безопасности антиревматической терапии» (AAAA-A19-119021190148-3, 0514-2019-0005).

Статья спонсируется компанией «Сандоз». 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 investigation has been conducted within scientific topic № AAAA-A19-119021190148-3, 0514-2019-0005 «Comorbid infections in rheumatic diseases and safety of antirheumatic therapy».

This article has been supported by Sandoz. 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>

Коваленко П.С. <https://orcid.org/0000-0002-6076-4374>

Кудинский Д.М. <https://orcid.org/0000-0002-1084-3920>

Клинико-экономический анализ применения иксекизумаба у взрослых пациентов с активным псориатическим артритом в условиях здравоохранения Российской Федерации

Пядушкина Е.А.¹, Деркач Е.В.¹, Фролов М.Ю.^{2,3}, Рогов В.А.^{2,3}, Саласюк А.С.²

¹ФГБОУ ВПО «Российская академия народного хозяйства и государственной службы при Президенте Российской Федерации», Москва; ²ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Волгоград; ³ГБУ «Волгоградский медицинский научный центр», Волгоград
¹Россия, 119571, Москва, проспект Вернадского, 82; ^{2,3}Россия, 400131, Волгоград, площадь Павших борцов, 1

Цель исследования — оценить экономические последствия применения различных генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) из группы ингибиторов интерлейкина (иИЛ) 12/23 и иИЛ17 у взрослых больных псориатическим артритом (ПсА) с недостаточным ответом на терапию ингибиторами ФНО α (иФНО α).

Материал и методы. Разработана модель в Microsoft Excel, которая позволяет рассчитать средние затраты на ведение 1 пациента с ПсА, нуждающегося в назначении ГИБП второй линии из группы иИЛ12/23 или иИЛ17. В исследовании учитывались только прямые медицинские затраты (стоимость лекарственных препаратов). Проведены анализ минимизации затрат и анализ влияния на бюджет.

Результаты и обсуждение. Результаты сетевого метаанализа демонстрируют отсутствие статистически значимых различий в эффективности и безопасности между иксекизумабом (ИКС) и секукинумабом (СЕК) и превосходство СЕК над устекинумабом при применении у взрослых пациентов с активным ПсА при недостаточном ответе на предшествующую терапию синтетическими базисными противовоспалительными препаратами или иФНО α либо их непереносимости. Анализ минимизации затрат показал, что итоговые затраты на ведение 1 пациента за 1 год с использованием ИКС на 26% ниже, чем при применении СЕК: на горизонте 2 лет разница составляет 27%. Анализ влияния на бюджет выявил, что на горизонте 1 года моделируемое распределение приведет к экономии бюджетных средств на сумму 16 796 131 руб., что позволит дополнительно пролечить препаратом ИКС 17 пациентов, через 2 года экономия бюджетных средств составит 39 289 373 руб., что позволит дополнительно пролечить 52 пациента. Анализ чувствительности подтвердил устойчивость результатов исследования.

Заключение. Таким образом, у взрослых пациентов с ПсА, нуждающихся в назначении ГИБП второй линии, применение ИКС по сравнению с использованием СЕК является более эффективным и обеспечивает снижение прямых медицинских затрат. Применение ИКС не окажет существенного влияния на расходы в рамках Программы государственных гарантий, однако может повысить доступность ГИБП у пациентов с активным ПсА, не ответивших на предшествующую терапию, без увеличения бюджета.

Ключевые слова: псориатический артрит; генно-инженерная биологическая терапия; иксекизумаб; секукинумаб; устекинумаб; влияние на бюджет.

Контакты: Алла Сергеевна Саласюк; salasyukas@outlook.com

Для ссылки: Пядушкина ЕА, Деркач ЕВ, Фролов МЮ и др. Клинико-экономический анализ применения иксекизумаба у взрослых пациентов с активным псориатическим артритом в условиях здравоохранения Российской Федерации. Современная ревматология. 2021;15(1):119–127. DOI: 10.14412/1996-7012-2021-1-119-127

Cost-effectiveness analysis of active psoriatic arthritis treatment with ixekizumab in adult patients in Russian Federation health care system

Pyadushkina E.A.¹, Derkach E.V.¹, Frolov M.Yu.^{2,3}, Rogov V.A.^{2,3}, Salasyuk A.S.²

¹Russian Presidential Academy of National Economy and Public Administration, Moscow, Russia;

²Volgograd State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Volgograd;

³Volgograd Medical Research Center, Volgograd

¹82, Prospect Vernadskogo, Moscow 119571, Russia; ^{2,3}1, Pavshikh Bortsov Sq., Volgograd 400131, Russia

Objective: to evaluate the economic impact of the use of various biologic disease-modifying antirheumatic drugs (bDMARDs) from the group of inhibitors of interleukins (iIL) 12/23 and iIL17 in adult patients with psoriatic arthritis (PsA) with insufficient response to therapy with TNF α inhibitors (TNF α inhibitors).

Patients and methods. A Microsoft Excel model has been developed, it allows to calculate the average cost of treatment of 1 patient with PsA who needs a second-line bDMARD from the iIL 12/23 or iIL17 group. Only direct medical costs (drug costs) were considered. Cost minimization analysis and budget impact analysis were carried out.

Results and discussion. The results of a network meta-analysis demonstrate no statistically significant differences in efficacy and safety between ixekizumab (IXE) and secukinumab (SEC) and superiority SEC over ustekinumab when used in adult patients with active PsA with insufficient response to or intolerance of previous therapy with synthetic disease-modifying antirheumatic drugs or TNF α inhibitors. The analysis of cost minimization showed that the total cost of 1 patient managing for 1 year using IXE is 26% lower than treatment with SEC: on a 2 year horizon, the difference is 27%. Analysis of the impact on the budget revealed that on the horizon of 1 year the simulated distribution will lead to budget savings of 16,796,131 rubles, which will allow additional treatment of 17 patients with IXE, after 2 years the budget savings will amount to 39,289,373 rubles, which will allow to treat additionally 52 patients. The sensitivity analysis confirmed the robustness of the study results.

Conclusion. Thus, in adult patients with PsA requiring second-line bDMARDs, the use of IXE is more effective than the use of SEC and provides reduction in direct medical costs. The use of IXE will not have a significant impact on costs under the State Guarantee Program, but it can increase the availability of bDMARDs in patients with active PsA who have not responded to the previous therapy, without increasing the budget.

Keywords: psoriatic arthritis; biologic disease-modifying antirheumatic drugs; ixekizumab; secukinumab; ustekinumab; budget impact.

Contact: Alla Sergeevna Salasyuk; salasyukas@outlook.com

For reference: Pyadushkina EA, Derkach EV, Frolov MYu, et al. Cost-effectiveness analysis of active psoriatic arthritis treatment with ixekizumab in adult patients in Russian Federation health care system. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2021;15(1):119–127. DOI: 10.14412/1996-7012-2021-1-119-127

Псориатический артрит (ПсА) – хроническое воспалительное заболевание суставов, позвоночника и энтезисов, которое часто развивается у больных с кожным псориазом. При ПсА главным образом наблюдается воспаление периферических суставов (артрит), сухожилий пальцев кистей и стоп (теносиновит, дактилит), энтезисов (энтезит), которое нередко может сочетаться с воспалением в аксиальных структурах – телах позвонков (спондилит) и крестцово-подвздошных суставах (сакроилиит) [1].

ПсА страдает от 0,001 до 1,5% населения, его выявляют у 6,25–48% пациентов с псориазом [1]. Согласно данным статистической отчетности Минздрава России, в 2017 г. в Российской Федерации с диагнозом «псориатический артрит (псориаз артропатический)» было зарегистрировано 19 843 человека, из них 19 442 взрослых в возрасте 18 лет и старше (13,52 и 16,58 на 100 тыс. населения соответственно) [2]. Число впервые выявленных пациентов с ПсА в 2017 г. составило 3233, из них 3103 взрослых (2,65 и 2,20 на 100 тыс. населения соответственно) [3, 4].

При ПсА отмечена высокая частота развития серьезных коморбидных заболеваний, таких как ишемическая болезнь сердца, стенокардия, инфаркт миокарда, артериальная гипертензия, метаболические нарушения, сахарный диабет 2-го типа, воспалительные заболевания кишечника, заболевания глаз, депрессия, злокачественные лимфомы, неалкогольное поражение печени [5].

Основная цель фармакотерапии ПсА – достижение ремиссии или минимальной активности заболевания (МАБ), замедление или предупреждение рентгенологического прогрессирования, увеличение продолжительности и улучшение качества жизни пациентов, а также снижение риска коморбидных заболеваний [1].

Для лечения ПсА используют следующие группы лекарственных средств: нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), глюкокортикоиды (в основном внутрисуставное введение), синтетические базисные противовоспалительные препараты (сБПВП), таргетные синтетические БПВП и генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) с различным механизмом действия. Рекомендуется оценивать эффективность терапии каждые 3–6 мес и при необходимости изменять схему лечения в зависимости от достижения ремиссии или МАБ [1].

В настоящее время в Российской Федерации для лечения ПсА зарегистрированы следующие ГИБП: ингибиторы фактора некроза опухоли α (иФНО α) – инфликсимаб, адалимумаб, этанерцепт, голимумаб, цертолизумаба пэгол, а также моноклональные антитела к интерлейкину (ИЛ) 12/23 – устекинумаб (УСТ), к ИЛ17 – секукинумаб (СЕК), нетакимаб (НТК) и иксекизумаб (ИКС) [6].

В сложившейся практике терапии ПсА с применением ГИБП в первую очередь назначаются препараты из группы иФНО α . Однако, несмотря на доказанную эффективность иФНО α , остается ряд проблем. Так, препараты этой группы не обеспечивают полного исчезновения псориаза, т. е. достижения критериев ответа на терапию – уменьшения индекса распространенности и тяжести псориаза PASI (Psoriasis Area and Severity Index) на 90 или 100%, а также проявлений энтезита и дактилита. У части больных на фоне применения иФНО α развиваются вторичная неэффективность лечения, одной из причин которой может быть образование нейтрализующих антител к препаратам, а также нежелательные явления (НЯ), поэтому возникает необходимость применения ГИБП с другим механизмом действия [1, 7].

При неэффективности одного иФНО α пациента переводят на лечение другим иФНО α или ГИБП с иным механизмом действия – ингибиторы ИЛ (иИЛ) 12/23 или иИЛ17 [1]. Сочетание высокой эффективности и хорошей переносимости иИЛ12/23) и иИЛ17, разработанных с учетом особенностей иммунопатогенеза ПсА, позволяет использовать их для повышения эффективности лечения, в том числе при неэффективности/непереносимости иФНО α [7]. На момент исследования в Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ПЖНВЛП), доступных в рамках Программы государственных гарантий (ПГГ) за счет средств обязательного медицинского страхования, были включены три препарата: УСТ, СЕК и НТК [8, 9]. Однако, по данным Клинического мониторинга современной ситуации в области диагностики и лечения пациентов с ПсА, проведенного Aston Health¹, по состоянию на 30 ноября 2019 г. при лечении пациентов с неэффективностью/непереносимостью ГИБП преимущественно использовались только два из них – УСТ и СЕК.

ИКС – моноклональное антитело к ИЛ17A и ИЛ17A/F из подкласса IgG4 [11] – включен в ПЖНВЛП с 2021 г. [8], что позволит расширить возможности эффективной терапии ПсА.

ИКС в форме раствора для подкожного введения с использованием автоинжектора назначается при ПсА в дозе 160 мг (2 инъекции по 80 мг каждая) – 1-е введение, затем по 80 мг каждые 4 нед. Для пациентов с ПсА и сопутствующим среднетяжелым и тяжелым бляшечным псориазом рекомендуемая доза ИКС такая же, как для больших бляшечных псориазом, – 160 мг (2 инъекции по 80 мг каждая) подкожно, затем 80 мг через 2, 4, 6, 8, 10 и 12 нед с момента 1-й инъекции, далее 80 мг каждые 4 нед в качестве поддерживающей терапии [11].

Согласно рекомендациям Национального института здоровья и клинического совершенствования Великобритании (National Institute for Health and Clinical Excellence, NICE) 2018 г. [12], ИКС рекомендован взрослым пациентам с активным ПсА после неадекватного ответа на сБПВП, при сохранении периферического артрита с ≥ 3 болезненными/припухшими суставами при условии неадекватного ответа на ≥ 2 сБПВП; если наблюдается неадекватный ответ или его потеря в течение 12 нед применения иФНО α ; при наличии противопоказаний к назначению иФНО α . Лечение рекомендуется прекратить на 12-й неделе при отсутствии адекватного ответа в соответствии с критериями ответа PSARC (PSoriatic Arthritis Response Criteria).

По итогам совещания профильной комиссии Экспертного совета Минздрава России по специальности «Ревматология» №23 от 28 сентября 2019 г, на основании доказанной высокой эффективности и большого мирового опыта применения ИКС, было рекомендовано расширить его использование в клинической практике и инициировать включение в клинические рекомендации по ведению пациентов с ПсА [13].

В настоящее время отсутствуют отечественные сравнительные клинико-экономические исследования ИКС с другими ГИБП при ПсА, позволяющие оценить экономиче-

скую целесообразность его применения в условиях здравоохранения Российской Федерации, что и предопределило необходимость проведения данной работы.

Цель исследования – оценить экономические последствия применения ИКС у взрослых больных ПсА с недостаточным ответом на терапию иФНО α в рамках ПГГ.

Материал и методы. Исследование базируется на гипотезе об экономической целесообразности применения ИКС при активном ПсА у взрослых пациентов с недостаточным ответом/непереносимостью предшествующей терапии сБПВП и ГИБП при условии схожей эффективности и значительно меньшей стоимости по сравнению с иИЛ12/23 (УСТ) и другими иИЛ17 (СЕК), применяемыми в текущей практике российского здравоохранения по тем же показаниям и в той же клинической ситуации, что и ИКС. Оценка экономических последствий от внедрения ИКС в клиническую практику проведена с позиции системы здравоохранения Российской Федерации; рассчитывались только прямые медицинские затраты на применение иИЛ12/23 и иИЛ17 у взрослых пациентов с активным ПсА при неадекватном ответе на предшествующее лечение сБПВП и иФНО α .

В настоящем исследовании была построена аналитическая модель принятия решений в MS Excel, которая позволяет провести клинико-экономический анализ и анализ влияния на бюджет при применении препарата ИКС (Талс[®]) и других ГИБП для лечения ПсА.

При клинико-экономическом анализе использованы следующие документы:

- Постановление Правительства РФ от 28.08.2014 №871 (ред. от 03.12.2020) «Об утверждении Правил формирования перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи»;

- «Методические рекомендации по проведению сравнительной клинико-экономической оценки лекарственного препарата», утвержденные приказом ФГБУ «Центр экспертизы и контроля качества медицинской помощи» Минздрава России (ФГБУ «ЦЭККМП») от 29 декабря 2018 г. №242-од [14];

- «Методические рекомендации по оценке влияния на бюджет в рамках реализации программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи», утвержденные приказом ФГБУ «ЦЭККМП» от 29 декабря 2018 г. №242-од. [15].

Сравнительная оценка эффективности и безопасности

На первом этапе был проведен поиск публикаций, в которых оценивалась эффективность и безопасность ГИБП, зарегистрированных в России для применения у взрослых пациентов с установленным диагнозом ПсА. Технологией сравнения при проведении систематического обзора являлись ГИБП, использующиеся по тем же показаниям и в той же клинической ситуации, что и ИКС, – УСТ и СЕК. Поиск осуществлялся в декабре 2020 г. в библиографических базах данных Medline (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>) и

¹Данных этого регистра нет в открытом доступе, их можно приобрести у ЗАО «Астон Консалтинг» (info@aston-health.com). Сам регистр описан в статье Т.В. Коротяевой и соавт. [10].

Embase (<https://www.elsevier.com/solutions/embase-biomedical-research>); библиотеке Кокрановского сообщества; регистре клинических исследований clinicaltrials.gov. В анализ включались публикации по результатам исследований, в которых проводилась оценка ИКС в сравнении с другими ГИБП из группы иИЛ12/23 и иИЛ17 у взрослых пациентов с ПсА по частоте достижения улучшения по критериям Американской коллегии ревматологов (American College of Rheumatology, ACR) и критериям безопасности: частоте возникновения любых НЯ, частоте возникновения серьезных НЯ, частоте возникновения НЯ, связанных с проводимым лечением, частоте возникновения реакции в месте введения, частоте возникновения инфекции верхних дыхательных путей.

В данной работе был использован сетевой метаанализ (СМА) D. Wu и соавт. [16], в котором оценивались эффективность и безопасность ИКС в сравнении с другими иИЛ17 (СЕК) и иИЛ12/23 (УСТ) для лечения пациентов с ПсА, отобранный по результатам проведенного систематического обзора. В этот СМА вошло 6 рандомизированных клинических исследований (РКИ) с участием 2411 пациентов. Критериями эффективности являлись частота достижения 20% улучшения (ACR20) и частота достижения 50% улучшения (ACR50). Критериями безопасности служили частота возникновения любых НЯ, частота возникновения серьезных НЯ и переносимость (частота прекращения терапии по причине НЯ). Результаты представлены за период наблюдения 24 нед.

Оценка методологического качества СМА D. Wu и соавт. [16] проводилась на основании методики, описанной в работе О.Ю. Ребровой и В.К. Федяевой [17], представляющей собой адаптированную версию методики Международного общества фармакоэкономических исследований и оценки исходов (International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research, ISPOR) [18]. Сделан вывод, что рассматриваемый СМА обладает высоким методологическим качеством и уровнем доказательности IIIa [17].

В СМА Wu D. и соавт. [16] было показано отсутствие статистически значимых различий в эффективности между ИКС в дозе 80 мг/мес и СЕК в дозе 300 мг/мес по критериям частоты достижения ответа по ACR20 (относительный риск, ОР 2,34; 95% доверительный интервал, ДИ 0,95–6,00) и ACR50 (ОР 2,26; 95% ДИ 0,77–6,25). Также было установлено, что СЕК (300 мг/мес) статистически значимо эффективнее УСТ (45 мг каждые 12 нед) при ПсА по критериям частоты достижения ACR20 (ОР 2,71; 95% ДИ 1,20–5,92) и ACR50 (ОР 2,60; 95% ДИ 1,06–6,36). Кроме того, не выявлено статистически значимых различий в безопасности между ИКС (80 мг/мес) и СЕК (300 мг/мес) у взрослых пациентов с ПсА по критериям частоты возникновения любых НЯ (ОР 2,01; 95% ДИ 0,93–4,51); частоты возникновения серьезных НЯ (ОР 1,71; 95% ДИ 0,27–14,64) и частоты прекращения терапии по причине НЯ (ОР 0,93; 95% ДИ 0,05–10,70) [16]. В табл. 1 приведены результаты СМА для ИКС в сравнении с СЕК.

Таким образом, сравнение экономической целесообразности применения ИКС в настоящем исследовании проводилось с СЕК, являющимся наиболее клинически эффективной альтернативой из ГИБП, рекомендованных к применению у пациентов с активным ПсА и включенных в ПЖНВЛП на 2020 г.

Результаты СМА [16] демонстрируют отсутствие статистически значимых различий в эффективности и безопас-

Таблица 1. Результаты сравнения ИКС и СЕК по показателям эффективности и безопасности терапии [16]
Table 1. Comparison of effectiveness and safety of IXE and SEC [16]

Критерий эффективности/ безопасности лечения	ИКС по сравнению с СЕК	
	ОР	95% ДИ
Частота достижения ACR20	2,34	(0,95–6,00)
Частота достижения ACR50	2,26	(0,77–6,25)
Частота возникновения любых НЯ	2,01	(0,93–4,51)
Частота возникновения серьезных НЯ	1,71	(0,27–14,64)
Частота прекращения терапии по причине НЯ	0,93	(0,05–10,70)

Примечание. ОР 1,0 – отсутствие различий в эффективности; ОР <1,0 – ИКС эффективнее/безопаснее СЕК; ОР >1,0 – СЕК эффективнее/безопаснее ИКС; ДИ, включающий с вероятностью 95% истинное значение изучаемого параметра, показывает различие вероятностей наступления изучаемого исхода в сравниваемых группах. Если ДИ включает 1, то вероятности исходов в двух группах не различаются; если не включает 1, вероятности различаются.
Note. ОР 1.0 – no difference in efficiency; ОР <1.0 – IXE is more effective / safer than SEC; ОР >1.0 – SEK is more effective / safer than IXE; CI – has an associated confidence level of 95% that the true parameter is in the proposed range. Shows the difference in the probabilities of the studied outcome in the compared groups. If the CI includes 1, then the probabilities of outcomes in the two groups do not differ; if it does not include 1, the probabilities differ.

ности между ИКС и СЕК при применении у взрослых пациентов с активным ПсА при недостаточном ответе/непереносимости предшествующей терапии сБПВП или иФНО α , что определило выбор основного метода клинико-экономического анализа – метода минимизации затрат.

Анализ влияния на бюджет системы здравоохранения Российской Федерации внедрения ИКС в клиническую практику выполнен в сравнении с СЕК и УСТ, включенными в ПЖНВЛП икупаемыми в рамках ППГ, применяющимися при ПсА в реальной клинической практике [10] и являющимися основными альтернативами для ИКС в данном сегменте рынка.

Анализ затрат

Анализ затрат учитывал только прямые медицинские затраты, связанные с лечением взрослых пациентов с ПсА, которым требуется применение ГИБП второй линии группы иИЛ12/23 и иИЛ17, – затраты на сравниваемые лекарственные препараты (ЛП).

Цены ЛП определены по данным Государственного реестра предельных отпускных цен (расчет проводился 10 октября 2020 г.). При расчете стоимости терапии дополнительно учитывались НДС 10% и средневзвешенная оптовая надбавка 11,84% (рассчитанная на основании данных Федеральной антимонопольной службы о предельных размерах оптовых надбавок и предельных размерах розничных надбавок к ценам на ЖНВЛП, установленные в субъектах Российской Федерации с учетом численности постоянного населения Российской Федерации) [19, 20] (табл. 2).

Режим дозирования ЛП у взрослых пациентов с активным ПсА при недостаточном ответе на предшествующую терапию иФНО α или ее непереносимости определен на осно-

Таблица 2. Цены, заложенные в модель, в расчете за упаковку ЛП
Table 2. Prices per one unit of medication, included in the model

ЛП (МНН)	Форма выпуска	Режим дозирования	Зарегистрированная цена упаковки, руб.	Цена упаковки с надбавками и НДС, руб
ИКС	Раствор для подкожного введения 80 мг/мл, шприцы 1 мл в автоинжекторах, пачки картонные	160 мг на неделю 0, затем 80 мг каждые 4 нед	46 986,18	57 855,96
СЕК	Раствор для подкожного введения 150 мг/мл, шприцы 1 мл в автоинжекторах (ручках) 1 шт., пачки картонные	300 мг, недели 0, 1, 2, 3, 4, затем каждый месяц по 300 мг	34 548,66	42 541,15
СЕК	Раствор для подкожного введения 150 мг/мл, шприцы 1 мл в автоинжекторах (ручках) 2 шт., пачки картонные	300 мг, недели 0, 1, 2, 3, 4, затем каждый месяц по 300 мг	69 097,32	85 082,29
УСТ	Раствор для подкожного введения 45 мг/0,5 мл, шприцы 0,500 мл, пачки картонные	45 мг в неделю 0, затем 4 нед спустя, затем каждые 12 нед	157 063,55	193 398,63

Примечание. МНН – международное непатентованное название.
Note. МНН – international non-proprietary name.

вании инструкций по медицинскому применению [11, 21, 22] и клинических рекомендаций по лечению ПсА [1]. Антропометрическая характеристика, используемая в расчетах (средняя масса тела пациента), была принята равной 70,8 кг [23].

Методика анализа минимизации затрат

Расчет стоимости лекарственной терапии препаратами из ПЖНВЛП для Российской Федерации в целом проводился с учетом цен ЛП, представленных выше (см. табл. 2). На основании сведений о режиме дозирования ЛП, согласно инструкциям по медицинскому применению, рассчитывалось число упаковок каждого препарата, которое требуется для проведения терапии взрослым пациентам с активным ПсА при недостаточном ответе на предшествующую терапию иФНО α в расчете на 1 год, с учетом фазы индукции и поддерживающей терапии.

Результаты анализа минимизации затрат представлены в форме абсолютной разницы в затратах при применении исследуемого ЛП по сравнению с альтернативным. Для расчета показателя разницы в затратах использовалась формула:

$$CMR = DC_1 - DC_2,$$

где CMR – показатель разницы затрат;

DC₁ – прямые медицинские затраты при применении первой технологии;

DC₂ – прямые медицинские затраты при применении второй технологии.

В основном анализе в построенной аналитической модели расчеты приведены для 52-недельного курса (1 год), при этом предусмотрена возможность использования в расчетах различной длительности курса терапии, в частности по результатам РКИ препаратов. Дополнительно рассчитаны затраты при длительности терапии 2 года (104 нед) с учетом индукционной и поддерживающей терапии в 1-й год и только поддерживающей терапии во 2-й год.

Методика анализа влияния на бюджет

Анализ проведен в соответствии с положениями методических рекомендаций ФГБУ «ЦЭККМП» Минздрава

России [15] с целью оценки экономических последствий для системы здравоохранения Российской Федерации при изменении частоты использования ИКС в качестве нового подхода к лечению активного ПсА у взрослых пациентов при недостаточном ответе на терапию сБПВП или иФНО α в рамках реализации ПГГ. Сравнимые сценарии включали возможность использования следующих альтернатив:

- УСТ и СЕК – текущая практика, при которой для обеспечения лекарственной терапией целевой популяции пациентов в рамках ПГГ закупаются только включенные в ПЖНВЛП препараты;

- УСТ, СЕК и ИКС – ожидаемая практика терапии, при которой для лекарственного обеспечения целевой популяции пациентов в рамках ПГГ закупаются все три препарата, при этом часть пациентов, которым необходимо назначение второй линии терапии ГИБП, получают терапию ИКС.

При проведении исследования с использованием анализа влияния на бюджет учитывались показания к применению, временной горизонт исследования, характеристики и численность целевой популяции, в которой предполагается использование рассматриваемых ЛП при оказании медицинской помощи в рамках ПГГ.

Количество взрослых больных активным ПсА с недостаточным ответом на терапию сБПВП или иФНО α рассчитывалось на основании эпидемиологических данных, согласно которым в 2017 г. в Российской Федерации зарегистрировано 19 843 пациентов с ПсА, в том числе 19 442 взрослых в возрасте 18 лет и старше [2]. Из этих пациентов в старте терапии ГИБП из-за неэффективности сБПВП нуждаются около 15% [24], при этом около 20% больных необходима вторая линия ГИБП, а УСТ и СЕК получают во второй линии терапии 33% [10]. Исходные доли СЕК и УСТ – 41 и 59% соответственно определены по данным Клинического мониторинга современной ситуации в области диагностики и лечения пациентов с ПсА, проведенного Aston Health, по состоянию на 30 ноября 2019 г. [10].

На основании представленных выше данных была рассчитана целевая популяция для проведения анализа влияния

на бюджет: $19\ 843 \times 15\% \times 20\% \times 33\% = 583$ человека (рис. 1).

При расчете доли пациентов, получающих ИКС, было принято следующее допущение: учитывая, что в 2017 г. число впервые выявленных пациентов с ПсА составило 3233, из них 3103 взрослых (2,65 и 2,20 на 100 тыс. населения соответственно) [3, 4], в каждом следующем году в соответствии с приведенными выше данными терапия ГИБП второй линии с применением нового препарата (ИКС) потребует: $3103 \times 15\% \times 20\% \times 33\% = 93$ пациента, или 16% рассматриваемой популяции.

Влияние ИКС на клиническую практику предполагает, что части пациентов, у которых возникает необходимость перехода на вторую линию терапии ГИБП (16%, или 93 пациента) и которым в текущей практике были бы назначены СЕК или УСТ, будет назначен ИКС (табл. 3).

Следует отметить, что внедрение ИКС в клиническую практику не предполагает исключения из нее СЕК и УСТ, а только позволяет расширить выбор эффективной и более экономичной лекарственной терапии для пациентов с активным ПсА при недостаточном ответе на предшествующую терапию сБПВП или иФНО α .

Для каждого сценария были рассчитаны прямые медицинские затраты, включающие расходы на ЛП для обеспечения целевой популяции пациентов с ПсА терапией в 1-й и 2-й год и суммарно за 2 года; доля индукции для всех ЛП начиная со 2-го года была принята равной 50%. Затраты на введение ЛП не учитывались, так как в сравниваемых сценариях рассматриваются формы для подкожного введения, которые пациент может использовать самостоятельно, не находясь в лечебном учреждении. Затраты на сопутствующее лечение и коррекцию НЯ, связанных с применением ГИБП, в сравниваемых группах также не учитывались, поскольку, принимая во внимание отсутствие статистически значимых различий между сравниваемыми ЛП в частоте НЯ, предполагается, что они не различаются.

Так как длительность курса лечения у пациентов, достигших ответа на терапию, не ограничена и лечение может продолжаться неопределенно долго, сравнительная оценка затрат, выраженных в стоимости терапии, в базовом анализе рассчитана на 1 год. Дополнительно рассчитаны затраты при длительности лечения 2 года с учетом индукционной и поддерживающей терапии в 1-й год и только поддерживающей терапии во 2-й год.

Анализ чувствительности

Для изучения влияния изменчивости параметров проведенного анализа на результаты исследования выполнен анализ чувствительности. Варьируемыми параметрами в анализе чувствительности для анализа минимизации затрат были выбраны цена упаковки ИКС, которая в базовой версии модели изменялась в пределах $\pm 20\%$ от исходной, и цена упаковки СЕК, которая снижалась на 20% от исходной, а также одновременное изменение цен обоих препаратов, после чего оценивалось соответствующее изменение результатов. В анализе чувствительности для анализа влияния на бюджет, помимо колебания цен всех ЛП (ИКС и препаратов

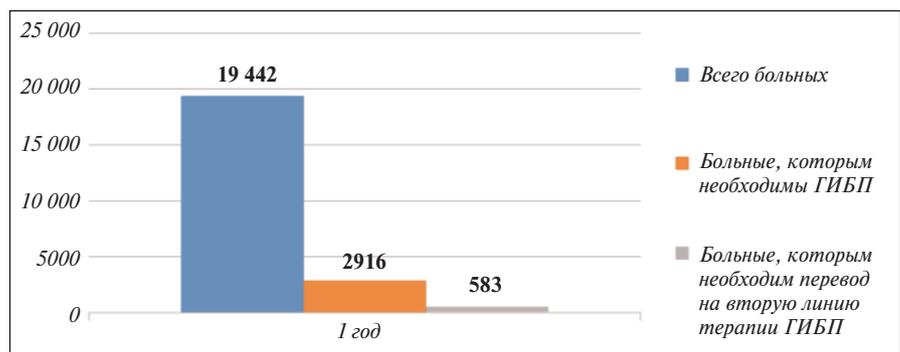


Рис. 1. Целевая популяция для проведения анализа влияния на бюджет
Fig. 1. Target population for budget impact analysis

Таблица 3. Распределение пациентов в модели, %
Table 3. Distribution of patients in the model, %

МНН	Распределение пациентов в текущем сценарии	Распределение пациентов в моделируемом сценарии
СЕК	41,0	33,0
УСТ	59,0	51,0
ИКС	0,0	16,0
Итого	100	100

Таблица 4. Анализ затрат на 1 пациента при терапии различными ГИБП
Table 4. Cost analysis per patient with various bDMARDs therapies

ЛП	Затраты на ЛП сравнения, руб	Разница, руб	Разница, %
За 1 год			
ИКС	752 127,52	—	—
СЕК	1 020 987,53	-268 860,01	-26,33
За 2 года			
ИКС	1 735 678,89	—	—
СЕК	2 382 304,23	-646 625,34	-27,14

сравнения – СЕК и УСТ), изменялись также численность ключевой популяции и доля больных, получающих ИКС в ожидаемой практике в пределах 20%.

Результаты

Анализ минимизации затрат

Результаты анализа затрат при назначении СЕК и ИКС представлены в табл. 4. Данные анализа показали, что затраты на терапию 1 пациента в течение 1 года с использованием ИКС на 26% ниже, чем при терапии СЕК: в течение 2 лет разница составляет 27%.

Анализ чувствительности для анализа минимизации затрат

По данным анализа чувствительности, показано, что при заданных условиях (при колебании цены упаковки ИКС в пределах $\pm 20\%$, а также при увеличении цены ИКС на 5% и одновременном снижении цены СЕК на 20%) при-

Таблица 5. Анализ чувствительности к анализу минимизации затрат при различных схемах терапии
Table 5. Sensitivity analysis to cost minimization analysis for different therapy regimens

Стоимость, руб. СЕК	ИКС Экономия, %	601 702 -20	639 308 -15	676 915 -10	714 521 -5	752 128 0	789 734 5	827 340 10	864 947 15	902 553 20
816 790	-20	-215 088	-177 482	-139 875	-102 269	-64 663	-27 056	10 550	48 157	85 763
867 839	-15	-266 137	-228 531	-190 925	-153 318	-115 712	-78 106	-40 499	-2 893	34 714
918 889	-10	-317 187	-279 580	-241 974	-204 368	-166 761	-129 155	-91 549	-53 942	-16 336
969 938	-5	-368 236	-330 630	-293 023	-255 417	-217 811	-180 204	-142 598	-104 992	-67 385
1 020 988	0	-419 286	-381 679	-344 073	-306 466	-268 860	-231 254	-193 647	-156 041	-118 435
1 072 037	5	-470 335	-432 729	-395 122	-357 516	-319 909	-282 303	-244 697	-207 090	-169 484
1 123 086	10	-521 384	-483 778	-446 172	-408 565	-370 959	-333 352	-295 746	-258 140	-220 533
1 174 136	15	-572 434	-534 827	-497 221	-459 615	-422 008	-384 402	-346 795	-309 189	-271 583
1 225 185	20	-623 483	-585 877	-548 270	-510 664	-473 058	-435 451	-397 845	-360 238	-322 632

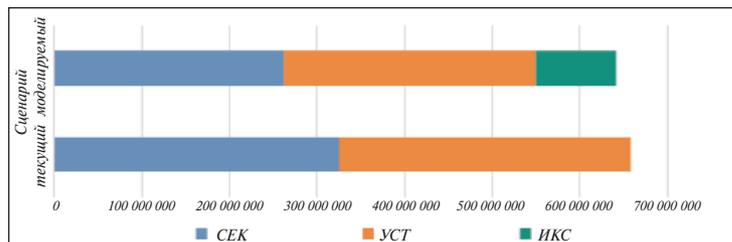


Рис. 2. Распределение затрат при проведении анализа влияния на бюджет (1 год терапии)

Fig. 2. Cost allocation for budget impact analysis (1 year of therapy)

Таблица 6. Анализ влияния на бюджет по годам
Table 6. Analysis of the impact on the budget by years

Показатель	Текущая практика	Моделируемый сценарий
1 год		
Количество пациентов, получающих терапию ИКС, %	0	16
Сумма затрат, руб.	658 012 168	641 216 037
Разница затрат, руб.		-16 796 131
Изменение затрат, %		-2,6
2 года		
Количество пациентов, получающих терапию ИКС, %	0	16
Сумма затрат, руб.	576 663 285	554 170 043
Разница затрат, руб.		-22 493 243
Изменение затрат, %		-3,9
Суммарно за 1-й и 2-й год		
Количество пациентов, получающих терапию ИКС, %	0	16
Сумма затрат, руб.	1 234 675 453	1 195 386 080
Разница затрат, руб.		-39 289 373
Изменение затрат, %		-3,2

менение ИКС в анализе минимизации затрат остается экономически обоснованным выбором и не потребует дополнительных затрат (табл. 5).

Анализ влияния на бюджет

Согласно расчетам численности ключевой популяции, проведенным в соответствии с принятой в настоящем исследовании методикой, были рассчитаны суммарные затраты по годам. Результаты расчета приведены в табл. 6 и на рис. 2. Как видно из приведенных в табл. 6 данных, внедрение ИКС в клиническую практику терапии второй линии взрослых пациентов с активным ПсА в условиях здравоохранения Российской Федерации приводит к снижению нагрузки на бюджет. Анализ влияния на бюджет показал, что назначение ИКС 16% пациентов целевой популяции в 1-й год помогает сэкономить 16 796 131 руб. бюджетных средств, что позволит дополнительно пролечить ИКС 17 пациентов. За 2 года экономия составит 39 289 373 руб., что позволит дополнительно пролечить 52 пациента.

Анализ чувствительности результатов анализа влияния на бюджет к изменениям исходных параметров для целевой популяции пациентов

Результаты анализа чувствительности анализа влияния на бюджет при изменении цен на ЛП и количества пациентов, а также доли больных, которых переводят на ИКС, представлены на рис. 3.

Результаты анализа чувствительности демонстрируют, что наибольшим влиянием на бюджет обладает стоимость ИКС и СЕК. Применение ИКС остается экономически целесообразным при одновременном колебании цен на ЛП сравнения в пределах $\pm 10\%$.

Обсуждение. Проведенные расчеты показали, что применение ИКС характеризуется меньшими затратами на 1 год терапии в сравнении с СЕК и является более экономически выгодной альтернативой. Применение ИКС не окажет существенного влияния на расходы в рамках ПГГ, однако может повысить доступность современной высокоэффективной терапии ГИБП у пациентов с активным ПсА, не ответивших на предшествующее лечение, без увеличения бюджета. Снижение прямых медицинских затрат, связанное с применением ИКС, по сравнению с СЕК и УСТ в терапии активного ПсА при недостаточной эффективности или непереносимости предшествующей терапии и ФНО α позволит обеспечить адекватным лечением несколько большее число пациентов без увеличения бюджета.

Заключение. Таким образом, применение ИКС в терапии взрослых пациентов с ПсА, нуждающихся в назначении второй линии терапии ГИБП, по сравнению использовани-

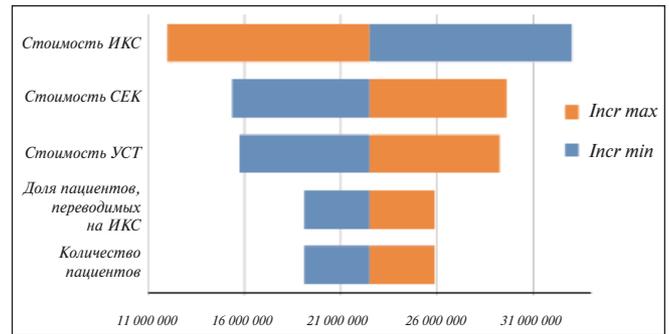


Рис. 3. Анализ чувствительности результатов анализа влияния на бюджет к изменениям исходных параметров для целевой популяции пациентов на $\pm 20\%$ от базового уровня

Fig. 3. Sensitivity analysis of budget impact analysis results to changes in baseline parameters for the target patient population by $\pm 20\%$ of the baseline

ем СЕК является экономически целесообразным, приводит к снижению прямых медицинских затрат и расширяет возможности современной высокоэффективной биологической терапии без увеличения расходов бюджета.

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

- Коротаяева 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
- Статистический сборник «Общая заболеваемость взрослого населения России в 2017 году» [Statistical collection «General morbidity of the adult population of Russia in 2017»]. <https://www.rosminzdrav.ru/ministry/61/22/st-ranitsa-979/statisticheskie-i-informatsionnye-materialy/statisticheskij-sbornik-2017-god>
- Статистический сборник «Заболеваемость всего населения России в 2017 году» [Statistical collection «Morbidity of the entire population of Russia in 2017»]. <https://www.rosminzdrav.ru/ministry/61/22/st-ranitsa-979/statisticheskie-i-informatsionnye-materialy/statisticheskij-sbornik-2017-god>
- Статистический сборник «Заболеваемость взрослого населения России в 2017 году» [Statistical collection «Morbidity of the adult population of Russia in 2017»]. <https://www.rosminzdrav.ru/ministry/61/22/st-ranitsa-979/statisticheskie-i-informatsionnye-materialy/statisticheskij-sbornik-2017-god>
- Лила АМ, Насонов ЕЛ, Коротаяева ТВ. Псориатический артрит: патогенетические особенности и инновационные методы терапии. Научно-практическая ревматология. 2018;56(6):685–91. [Lila AM, Nasonov EL, Korotaeva TV. Psoriatic arthritis: pathogenetic features and innovative methods of therapy. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2018;56(6):685–91. (In Russ.)].
- Государственный реестр лекарственных средств. [State Register of Medicines]. <https://grls.rosminzdrav.ru/>
- Коротаяева ТВ. Новые возможности ГИБП в терапии псориатического артрита: фокус на иксекизумаб. *Opinion Leader*. 2019;(9):60–6. [Korotaeva TV. New possibilities of GIBP in the treatment of psoriatic arthritis: focus on ixekizumab. *Opinion Leader*. 2019;(9):60–6. (In Russ.)].
- Распоряжение Правительства Российской Федерации от 23 ноября 2020 г. № 3073-р «Об утверждении перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения на 2021 год, перечня лекарственных препаратов для медицинского применения, в том числе лекарственных препаратов для медицинского применения, назначаемых по решению врачебных комиссий медицинских организаций, перечня лекарственных препаратов, предназначенных для обеспечения лиц, больных гемофилией, муковисцидозом, гипофизарным нанизмом, болезнью Гоше, а также минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи». [Government Order № 3073-r of November 23, 2020 «On approval of the list of vital and essential drugs for medical use for 2021, the list of drugs for medical use, including drugs for medical use, prescribed by decision medical commissions of medical organizations, a list of drugs intended to provide people with hemophilia, cystic fibrosis, pituitary dwarfism, Gaucher disease, as well as the minimum range of drugs required for the provision of medical care»]. <http://static.government.ru/media/files/XSa8p715b5HKbAYd2xmfVzBsoxagSe.pdf>
- Постановление Правительства Российской Федерации от 7 декабря 2019 г. № 1610 «О Программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2020 год и на плановый период 2021 и 2022 годов». [Decree of the Government of the Russian Federation № 1610 of December 7, 2019 «On the Program of State guarantees of free provision of medical care to citizens for 2020 and for the planning period of 2021 and 2022»]. <https://tyumen.ldc.ru/userfiles/public/postanovlenie-1610.pdf><https://tyumen.ldc.ru/userfiles/public/postanovlenie-1610.pdf>
- Коротаяева ТВ, Корсакова ЮЛ, Логинова ЕЮ и др. Оптимизация диагностики, системы мониторинга и лечения псориатического артрита в реальной практике: общие принципы организации общероссийского регистра пациентов с псориатическим артритом. Научно-практическая ревматология. 2019;55(4):407–14. [Korotaeva TV, Korsakova YuL, Loginova EYu, et al. Optimizing the diagnosis, a monitoring and treatment system for psoriatic arthritis in real practice: general principles for organizing an All-Russian register of patients with psoriatic arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya*. 2019;55(4):407–14 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2019-407-414
- Государственный реестр лекарственных средств. Инструкция по медицинскому применению препарата Талс. [State Register of Medicines. Instructions for the medical use of the drug Tals].

- https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=c819bbb6-be51-4ff5-9344-050d1084f6a1&t=
12. National Institute for Health and Care Excellence. Ixekizumab for treating active psoriatic arthritis after inadequate response to DMARDs. [TA537]. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta537>
13. Протокол Совещания профильной комиссии Экспертного совета Минздрава России по специальности «Ревматология» №23 от 28 сентября 2019 г. Научно-практическая ревматология. 2019;57(5):604-7. [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» №23 dated September 28, 2019 *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2019;57(5):604-7. (In Russ.)].
14. Методические рекомендации по проведению сравнительной клинико-экономической оценки лекарственного препарата, утвержденные приказом ФГБУ «Центр экспертизы и контроля качества медицинской помощи» Минздрава России от 29 декабря 2018 г. №242-од. [Methodical recommendations for conducting a comparative clinical and economic assessment of a medicinal product, approved by order of the Federal State Budgetary Institution «Center for examination and quality control of medical care» of the Ministry of Health of Russia dated December 29, 2018 №242-od]. <https://rosmedex.ru/hta/recom/>
15. Методические рекомендации по оценке влияния на бюджет в рамках реализации программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи, утвержденные приказом ФГБУ «Центр экспертизы и контроля качества медицинской помощи» Минздрава России от 29 декабря 2018 г. №242-од. [Methodological recommendations for assessing the impact on the budget within the framework of the implementation of the program of state guarantees of free provision of medical care to citizens, approved by order of the Federal State Budgetary Institution «Center for examination and quality control of medical care» of the Ministry of Health of Russia dated December 29, 2018 №242-od]. <https://rosmedex.ru/hta/recom/>
16. Wu D, Yue J, Tam LS. Efficacy and safety of biologics targeting interleukin-6,-12/23 and-17 pathways for peripheral psoriatic arthritis: a network meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)*. 2018 Mar 1;57(3):563-71. doi: 10.1093/rheumatology/kex452.
17. Реброва ОЮ, Федяева ВК. Вопросник для оценки достоверности сетевого мета-анализа (в том числе не прямых и смешанных сравнений). Медицинские технологии. Оценка и выбор. 2016;(2):48-54. [Rebrova Oyu, Fedyayeva VK. Questionnaire for assessing the reliability of network meta-analysis (including indirect and mixed comparisons). *Meditsinskie tekhnologii. Otsenka i vybor*. 2016;(2):48-54. (In Russ.)].
18. Jansen JP, Trikalinos T, Cappelleri JC, et al. Indirect treatment comparison/network meta-analysis study questionnaire to assess relevance and credibility to inform health care decision-making: an ISPOR-AMCP-NPC Good Practice Task Force report. *Value Health*. 2014 Mar;17(2):157-73. doi: 10.1016/j.jval.2014.01.004.
19. Данные о предельных размерах оптовых надбавок и предельных размерах розничных надбавок к ценам на жизненно необходимые и важнейшие лекарственные препараты, установленные в субъектах Российской Федерации (данные на 10 февраля 2020). [Data limits wholesale premiums and limits retail markups to the prices for vital and essential pharmaceuticals established in constituent entities of the Russian Federation (data of February 10, 2020)]. <https://fas.gov.ru/documents/686367>
20. Оценка численности постоянного населения на 1 января 2020 года и в среднем за 2019 г. Федеральная служба государственной статистики. [Estimation of the resident population as of January 1, 2020 and on average for 2019. Federal State Statistics Service]. http://www.gks.ru/free_doc/new_site/population/demo/Popul2020.xls
21. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Козэнтикс (секукинумаб). [Instructions for use of the medicinal product for medical use of Cosentics (secukinumab)]. <https://grls.rosminzdrav.ru/GRLS.aspx>
22. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Стелара (устекинумаб). [Instructions for the use of the drug for medical use Stelara (ustekinumab)]. <https://grls.rosminzdrav.ru/GRLS.aspx>
23. Walpole SC, Prieto-Merino D, Edwards P, et al. The weight of nations: an estimation of adult human biomass. *BMC Public Health*. 2012 Jun 18;12:439. doi: 10.1186/1471-2458-12-439.
24. Ли́ла АМ, Древа́ль РО, Ши́пицын ВВ. Оценка организации медицинской помощи и лекарственного обеспечения при ревматических заболеваниях и социально-экономического бремени этих болезней в Российской Федерации. Современная ревматология. 2018;12(3):112–9. [Lila AM, Dreval' RO, Shipitsyn VV. Assessment of organization of medical care and drug provision for patients with rheumatic diseases, and the socioeconomic burden of these diseases in the Russian Federation. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2018;12(3):112–9. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2018-3-112-119

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

11.12.2020/15.01.2021/20.01.2021

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

«Лилли фарма» спонсировала исследование «Клинико-экономический анализ применения иксекизумаба у взрослых пациентов с активным псориатическим артритом в условиях здравоохранения РФ». 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.

Lilly Pharma sponsored the study «Cost-effectiveness analysis of active psoriatic arthritis treatment with ixekizumab in adult patients in Russian Federation health care system». 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.

Пядушкина Е.А. <https://orcid.org/0000-0002-4173-2027>

Держач Е.В. <https://orcid.org/0000-0002-6207-9936>

Фролов М.Ю. <https://orcid.org/0000-0002-7061-6164>

Рогов В.А. <https://orcid.org/0000-0002-2164-2323>

Саласюк А.С. <https://orcid.org/0000-0002-6611-9165>

Клинико-экономическое исследование применения генно-инженерных биологических препаратов у взрослых пациентов с активным анкилозирующим спондилитом

Древаль Р.О.

НП «Центр Социальной Экономики», Москва
Россия, 119421, Москва, Ленинский проспект, 111, корп. 1

Цель исследования – проведение клинико-экономического анализа наиболее значимых генно-инженерных биологических препаратов, применяемых для терапии анкилозирующего спондилита (АС), в условиях системы здравоохранения Российской Федерации с учетом имеющихся данных об эффективности нового препарата нетакимаб (НТК).

Материал и методы. На основании доступного метаанализа была построена марковская модель терапии с использованием препаратов сравнения. Затем исходя из результатов моделирования были проведены анализ «затраты-эффективность» (Cost-Effectiveness Analysis, CEA) и анализ влияния на бюджет (АВБ). Устойчивость результата была подтверждена с помощью нескольких анализов чувствительности.

Результаты и обсуждение. Препарат НТК показал преимущество в рамках CEA, в том числе и в случае, когда непосредственно прямые затраты на терапию были ниже у препарата сравнения (что связано с большей эффективностью НТК). По данным АВБ, расширение практики назначения препарата НТК у наивных пациентов было устойчиво ассоциировано со снижением бюджетного бремени. Анализы чувствительности подтвердили устойчивость полученного результата.

Заключение. Препарат НТК обладает клинико-экономическим преимуществом при терапии АС в условиях системы здравоохранения Российской Федерации, является привлекательным с позиции интересов как пациента, так и здравоохранения в целом. Расширение практики назначения препарата НТК может обеспечить экономию более 5 млрд руб.

Ключевые слова: анализ влияния на бюджет; анализ эффективности затрат, анкилозирующий спондилит; нетакимаб; секукинумаб; иксекизумаб; инфликсимаб; адалимумаб; этанерцепт; цертолизумаба пэгол; голимумаб; генно-инженерные биологические препараты.

Контакты: Руслан Орестович Древаль; Dreval.ruslan@gmail.com

Для ссылки: Древаль Р.О. Клинико-экономическое исследование применения генно-инженерных биологических препаратов у взрослых пациентов с активным анкилозирующим спондилитом. Современная ревматология. 2021;15(1):128–135. DOI: 10.14412/1996-7012-2021-1-128-135

Cost-effectiveness study of treatment with biologic disease-modifying antirheumatic drugs in adult patients with active ankylosing spondylitis

Dreval R.O.

Non-profit organization «Center for Social Economy», Moscow, Russia
111, Leninsky prospect, Build 1, Moscow 119421, Russia

Objective: to conduct a cost-effectiveness study of major biologic disease-modifying antirheumatic drugs (bDMARDs) used for the treatment of ankylosing spondylitis (AS) in Russian health care system with the focus on the new effective drug netakimab (NTK).

Patients and methods. Based on the available meta-analysis, a Markov model for therapy was constructed using reference drugs. Then, based on the simulation results, a Cost-Effectiveness Analysis (CEA) and a Budget Impact Analysis (BIA) were carried out. The robustness of the result has been confirmed by several sensitivity analyzes.

Results and discussion. NTK showed an advantage in CEA, including the cases when the direct costs of therapy were lower for the reference drug (which shows the greater efficacy of NTK). According to the BIA, the extension of NTK administration in naive patients was consistently associated with a decrease in the budgetary burden. Sensitivity analyzes confirmed the robustness of the result.

Conclusion. NTK has clinical and economic advantage in the treatment of AS, it is attractive in terms of both patient's and health care benefit in general. More extensive use of NTK can save more than 5 billion RUB.

Keywords: budget impact; cost-effectiveness analysis; ankylosing spondylitis; netakimab; secukinumab; ixekizumab; infliximab; adalimumab; etanercept; certolizumab pegol; golimumab; biologic disease-modifying antirheumatic drugs

Contact: Ruslan Orestovich Dreval; dreval.ruslan@gmail.com

For reference: Dreval RO. Cost-effectiveness study of treatment with biologic disease-modifying antirheumatic drugs in adult patients with active ankylosing spondylitis. Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal. 2021;15(1):128–135. DOI: 10.14412/1996-7012-2021-1-128-135

Анкилозирующий спондилит (АС) – хроническое воспалительное заболевание из группы спондилоартритов, характеризующееся, обязательным поражением крестцово-подвздошных суставов (КПС) и/или позвоночника с потенциальным исходом в анкилоз с частым вовлечением в патологический процесс энтезисов и периферических суставов, что в совокупности вызывает нарастающее ограничение подвижности аксиального скелета, снижение качества жизни и утрату трудоспособности у лиц преимущественно молодого возраста [1–3]. Помимо основных проявлений, связанных непосредственно с поражением позвоночника, АС нередко ассоциирован с поражениями внутренних органов и систем, наиболее часто – глаз, кишечника и кожи. Распространенность АС взаимосвязана с частотой носительства антигена HLA-B27 в конкретной популяции и, по данным разных авторов, составляет у взрослых лиц от 0,5 до 1%. В Российской Федерации имеются существенные трудности с объективной оценкой заболеваемости АС, тем не менее считается, что в настоящее время заболеваемость достигает 100 на 100 тыс. населения [4, 5].

Для оценки активности заболевания и функциональных возможностей пациента при АС применяются различные инструменты, рекомендованные ASAS (Assessment of SpondyloArthritis international Society), в частности индексы BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) и BASFI (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index), удобные для использования в реальной практике [6]. Одним из основных показателей эффективности терапии является критерий достижения ответа ASAS20 – улучшение $\geq 20\%$ или на ≥ 1 пункт по шкале 0–10 как минимум в трех из четырех доменов, оцениваемых пациентом: общая оценка активности заболевания; боль (вопрос 2 индекса BASDAI); функциональный статус (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index, BASFI); воспаление (среднее значение вопросов 5 и 6 индекса BASDAI при условии отсутствия ухудшения $\geq 20\%$ или на ≥ 1 пункт в оставшемся домене), который часто применяется в клинических исследованиях [7, 8]. BASDAI служит для субъективной оценки пациентом активности заболевания [9], тогда как индекс BASFI – для субъективной оценки возможности выполнять определенные действия [10]. В исследованиях, в которых изучалась эффективность генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), была отмечена достоверная связь между значениями BASDAI и BASFI [11, 12].

Клинические исследования и реальная практика убедительно доказывают, что ранняя диагностика способствует своевременному началу медикаментозной терапии, которая эффективнее сдерживает прогрессирование болезни и предотвращает развитие функциональных нарушений. Современным направлением лечения АС является использование ГИБП, внедрение которых в клиническую практику, позволило значительно улучшить прогноз заболевания, в том числе за счет замедления структурного прогрессирования, улучшения функциональных возможностей и снижения смертности [1–3, 13]. Среди ГИБП, разрешенных к применению при АС, – пять оригинальных ингибиторов фактора некроза опухоли α и три ингибитора интерлейкина 17 (иИЛ17) [14–21]. Нетакимаб – НТК (Эфлейра®) – оригинальное рекомбинантное гуманизованное моноклональное антитело, в терапевтических концентрациях специфически связывающееся с ИЛ17А, которое продемонстрировало высокую

эффективность, сравнимую с таковой других ГИБП для лечения активного АС, по показателям достижения ответа ASAS20/40, BASDAI50 [22]. Помимо работ, посвященных клинической эффективности и безопасности доступных ГИБП, большое значение приобретают исследования, которые позволяют оценить экономические последствия применения данной группы препаратов в Российской Федерации.

Цель исследования – клинико-экономический анализ ГИБП, используемых при АС, в условиях системы здравоохранения Российской Федерации.

Исследование включало оценку затрат и анализ эффективности затрат (Cost-Effectiveness Analysis, CEA), а также оценку финансовых последствий расширения применения препарата, показавшего наилучший результат в ходе CEA, в сравнении с препаратом, показавшим наименее привлекательный результат в рамках CEA (анализ влияния на бюджет, АВБ).

Гипотеза исследования

В качестве исходной гипотезы, основанной на данных проанализированных рандомизированных клинических исследований (РКИ), было выбрано предположение о наличии клинико-экономического преимущества у препарата НТК.

Материал и методы

Методология исследования

Общая характеристика. При проведении CEA показателем эффективности терапии служил критерий ASAS20, так как он часто используется в клинических исследованиях [6–8]. В АВБ учитывались те же затраты, что и при CEA, а также данные маркетингового исследования Top of Mind, с помощью которого были установлены доля прироста назначения ГИБП (включение наивных пациентов) и базовые доли распределения препаратов среди биоинавтивных пациентов.

В исследование были включены следующие ГИБП: НТК, секукинумаб (СЕК), иксекизумаб (ИКС), инфликсимаб (ИНФ), адалимумаб (АДА), этанерцепт (ЭТЦ), цертолизумаба пэгол (ЦЗП), голимумаб (ГЛМ).

Недавно опубликованный метаанализ позволяет оценить разницу в эффективности всех включенных в исследование препаратов по достижению ответа по ASAS20 и для многих из них по критерию BASDAI50 через 16 нед терапии. Его результаты указывают на наличие статистически значимых различий в эффективности ГИБП при условии, что все оцениваемые параметры сохраняют достигнутые значения на протяжении года [22].

На основании официально зарегистрированных инструкций [14–21], а также ряда публикаций, отражающих российскую практику, был построен календарь применения терапии продолжительностью 5 лет и проведена оценка затрат.

CEA был осуществлен с использованием данных мета-анализа [22], оценки затрат и марковской модели.

Для оценки финансовых последствий расширения применения препарата, показавшего наилучший результат в ходе CEA, был использован АВБ. Этот анализ предполагает сравнение в двумя препаратами – ближайшим препаратом в классе и препаратом, показавшим наименее благоприятный результат в рамках CEA.

Для этого было построено два аналитических сценария. В первом (*статическом*) сценарии долю используемых ГИБП увеличивали в соответствии с результатами исследования

Top of Mind, по данным которого величина общего прироста составила 10,7%. Исходная численность пациентов для каждого из препаратов рассчитывалась на основании данных о продажах из закрытых аналитических баз данных за 2019 г., а также закрытых данных исследования Top of Mind.

Во втором (*основном*) сценарии доля общего прироста использования ГИБП оставалась неизменной (10,7%), а доля препарата, показавшего наилучший результат в ходе СЕА, увеличивалась на 60% за счет снижения на 60% доли прироста препарата сравнения. Таким образом, во втором сценарии бионаивные пациенты получали в качестве первого ГИБП тот препарат, который показал наилучший результат в ходе СЕА.

После этого проводились суммирование затрат на соответствующую схему терапии в рамках каждого сценария и расчет разницы между ними. Положительное значение разницы между статическим и основным сценариями свидетельствует о том, что расширение практики применения анализируемого препарата приводит к уменьшению затрат. При расчете процентной величины полученного результата за основу принималась общая величина затрат статического сценария. При оценке затрат на пациентов, не являющихся бионаивными, на 1 год моделируемого сценария (число пациентов устанавливалось на основании данных о продажах из закрытых аналитических баз данных за 2019 г.) рассчитывалось среднее арифметическое затрат на 1 пациента за 2–5 лет терапии на основании марковского моделирования.

Клинико-экономический анализ выполнен в соответствии с отраслевым стандартом «Клинико-экономические исследования», применяемым в Российской Федерации [23]. При этом СЕА и АВБ проводились согласно соответствующим методическим рекомендациям, разработанным ФГБУ «Центр экспертизы и контроля качества медицинской помощи» Минздрава России (ФГБУ «ЦЭККМП») [24, 25].

Настоящее исследование осуществлялось с учетом организации системы здравоохранения Российской Федерации. Учитывались прямые медицинские затраты, т. е. расходы на сами лекарственные препараты. Поскольку данные метаанализа не выявили существенных различий в частоте возникновения серьезных нежелательных явлений (СНЯ) между большинством сравниваемых препаратов (небольшое повышение риска СНЯ было отмечено для АДА и СЕК) и не позволяли дезагрегировать СНЯ до риска возникновения конкретных нозологий, оценка их стоимости не проводилась. При расчете затрат учитывалась стоимость подкожной инъекции (36,58 руб.) и стоимость внутривенной инфузии инфликсимаба (43,85 руб.). Для АВБ определено влияние сравниваемых схем терапии на ВВП за счет снижения инвалидизации. При выполнении АВБ на основании ранее опубликованных данных было принято, что заболеваемость АС составляет 100 на 100 тыс. населения [4, 5], но при этом число пациентов, реально получающих ГИБП, составляет 5% [26]. В модели использовались показатели численности населения (146 780 720 человек) и средней заработной платы (47 657 руб.) за 2019 г. [27].

При оценке стоимости терапии учитывалось влияние эффекта «ускользания», т. е. постепенной утраты эффективности ГИБП, но в связи с отсутствием данных о вероятности возникновения этого феномена при АС [28, 29] нами было сделано допущение, что вероятность утраты эффективности в ходе лечения равна вероятности исходного недо-

стижения ожидаемого клинического результата, рассчитанного на основании метаанализа [22]. Пациенты, которые не достигли ответа по критерию ASAS20, либо этот результат был утрачен по причине эффекта «ускользания», переводились на «усредненную» терапию, стоимость которой определялась как среднее арифметическое цены всех включенных в исследование препаратов.

Все расчеты выполнены в рублевых ценах 2020 г. Результаты выражены в показателях общих затрат, показателях соотношения затрат и достигнутого эффекта (Cost-Effectiveness Ratio, CER) и экономии бюджета. Проведение дисконтирования затрат в соответствии с существующей методологией является возможным [30] и соответствует методическим рекомендациям [24]. Дисконтирование затрат проводилось на основании рекомендуемого уровня дисконтирования без учета инфляции (5%) [24].

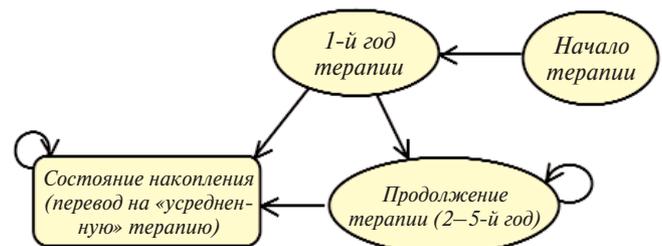
Сравнение показателей эффективности и безопасности

Был выполнен поиск публикаций, посвященных сравнительной оценке эффективности и безопасности применения ГИБП при АС, в следующих базах данных: Кокрановская библиотека, библиографическая база данных Medline (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>), регистр клинических исследований <https://clinicaltrials.gov/>. В обзор включались современные релевантные метаанализы, а исследования, методология которых не предусматривала рандомизацию, исключались. Дата осуществления поиска — 11.12.2020. В результате поиска был выбран современный высококачественный метаанализ, включающий РКИ для всех входящих в исследование ГИБП и указывающий на наличие разницы в клинической эффективности между многими из них [22].

Таким образом, для сравнительной оценки анализируемых препаратов оправданным явилось применение метода СЕА.

Структура модели

Для оценки затрат, связанных с достижением терапевтического результата и последствиями утраты эффективности, использовалась марковская модель. Модель была разработана в соответствии с существующей практикой построения биологических и медицинских математических моделей [31] и включала коррекцию полуциклов [31, 32]. Модель предполагала отдельные состояния для каждого года терапии и имела длину цикла, равную 1 году. Обобщенная структура модели представлена на рисунке.



Структура марковской модели
The structure of the Markov model

В качестве состояния накопления (т. е. состояния, из которого невозможен переход в другие состояния) выступал перевод на «усредненную» схему терапии.

Таблица 1. Цены на препараты, используемые для расчета затрат на лекарственную терапию
Table 1. Prices for medications used to calculate the cost a drug therapy

Препарат	Число шприцев/ флаконов в упаковке	Объем, мг	Цена, руб.	
			без НДС	с НДС
НТК	2	60	18 181	19 999,1
СЕК	1	150	34 548	38 002,8
ИКС	1	80	46 986,18	76 006,7
ИНФ	1	100	17 592,12	51 684,7
АДА	2	40	33 873,31	19 351,3
ЭТЦ	4	50	42 040,11	37 260,6
ЦЗП	2	200	45 355,96	46 244,1
ГЛМ	1	50	48 203,57	49 891,5

Таблица 2. Затраты на 1-й и последующие годы лечения ГИБП в расчете на 1 человека (с НДС и учетом стоимости введения, без дисконтирования), руб.
Table 2. Costs for the 1st and subsequent years of treatment for bDMARDs per person (including VAT and the cost of administration, without discounting), rubles

Препарат	1-й год	2-й год	3-й год	4-й год	5-й год
НТК	541 951,02	521 878,76	521 878,76	521 878,76	521 878,76
СЕК	608 630,08	494 511,94	494 511,94	494 511,94	494 511,9
ИКС	672 377,91	672 377,91	672 377,91	672 377,91	672 377,91
ИНФ	620 645,82	465 484,36	543 065,09	465 484,36	543 065,09
АДА	485 339,41	485 339,41	485 339,41	485 339,41	485 339,41
ЭТЦ	603 075,73	603 075,73	603 075,73	603 075,73	603 075,73
ЦЗП	699 506,02	649 541,30	649 541,30	649 541,3	649 541,30
ГЛМ	689 786,59	689 786,59	689 786,59	689 786,59	689 786,59

Таблица 3. Анализ «затраты-эффективность» за 1-й год лечения
Table 3. Cost-effectiveness analysis for the 1st year of treatment

Препарат	Затраты, на 1 пациента, руб.	Эффективность (число пациентов, достигших ASAS20)	CER
<i>НТК*</i>	<i>812 926,53</i>	<i>527</i>	<i>1542,56</i>
<i>СЕК*</i>	<i>912 945,1</i>	<i>401</i>	<i>2276,67</i>
<i>ИКС*</i>	<i>1 008 566,87</i>	<i>339</i>	<i>2975,12</i>
ИНФ	930 968,7	304	3062,4
АДА	728 009,11	345	2110,17
ЭТЦ 50	904 613,59	340	2660,63
ЦЗП	1 049 259,03	374	2805,51
ГЛМ	1 034 679,88	348	2973,22

Примечание. Здесь и в табл. 4, 5: * – иИЛ17. Курсивом обозначено преимущество НТК среди иИЛ17.

Note. Here and in tables 4, 5: * – iIL17 (IL17 inhibitors). Italics indicate the advantage of NTK over other iIL17.

Для нужд СЕА в модель были включены 1000 симулируемых пациентов для каждого ГИБП. Округление показателей эффективности осуществлялось средствами Microsoft Excel (ОКРУГЛ до целого числа).

Результаты и обсуждение

Расчет затрат, обусловленных применением исследуемого препарата и сравниваемых альтернатив

Поскольку все сравниваемые ГИБП включены в Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов, стоимость оценивалась на основании данных Государственного реестра предельных отпускных цен и официальных инструкций по применению.

Для оценки стоимости курса с учетом особенностей 1-го года терапии (применение индукционных доз ГИБП) на основании официальных инструкций [14–21], а также релевантных публикаций, отражающих практику применения соответствующих препаратов, был составлен календарь введений, учитывающий дозу препарата по показанию «Анкилозирующий спондилит» [33–38], а также периодичность и частоту его введений. При оценке стоимости препаратов учитывался НДС (10%).

Расчет затрат на лекарственную терапию

На основании приведенных в табл. 1 цены и стандартной дозы ГИБП была рассчитана стоимость терапии за 1-й и последующие годы с учетом НДС. Данный расчет не включал затраты, связанные с возможностью недостижения клинического эффекта или его утратой после 1-го года. Результаты представлены в табл. 2.

Анализ «затраты-эффективность»

Далее с помощью марковской модели была осуществлена оценка затрат с учетом эффективности, эффекта «ускользания» и дисконтирования за 1-й, 3-й и 5-й год терапии, выполнены анализы «затраты-эффективность» для 1, 3 и 5 лет лечения. Результаты приведены в табл. 3–5.

Снижение эффективности по мере увеличения временного горизонта связано с эффектом «ускользания». Несмотря на его существенное влияние на данную модель, это не отразилось на качественных характеристиках полученного результата, а именно на превосходстве препарата НТК, которое прослеживалось начиная с 1-го года применения и сохранялось на всем протяжении модели. При анализе внутри класса иИЛ17 преимущество НТК оставалось неизменным (см. табл. 3–5).

Поскольку терапия препаратом НТК была сопряжена с большими затратами, чем терапия АДА, то для пары НТК – АДА был рассчитан показатель дополнительной экономии

Таблица 4. Анализ «затраты-эффективность» за 3-й год лечения
Table 4. Cost-effectiveness analysis for the 3rd year of treatment

Препарат	Затраты, на 1 пациента, руб.	Эффективность (число пациентов, достигших ASAS20)	CER
НТК*	1 780 405,50	132	13 487,92
СЕК*	1 878 091,94	59	31 832,07
ИКС*	2 049 402,70	35	58 554,36
ИНФ	1 909 076,36	25	76 363,05
АДА	1 718 356,79	37	46 442,08
ЭТЦ 50	1 927 160,60	35	55 061,73
ЦЗП	2 078 424,03	47	44 221,79
ГЛМ	2 081 060,87	38	54 764,76

Таблица 6. АВБ за 5 лет лечения, с дисконтированием (препарат сравнения – ИНФ)
Table 6. BIA for 5 years of treatment, with discounting (comparison drug – INF)

Показатель	Затраты, руб.
Затраты в статическом сценарии*	61 742 380 915
Затраты в основном сценарии**	56 438 899 874
Разница между сценариями (положительное число указывает на превосходство препарата НТК в рамках АВБ)	5 303 481 040 (8,5%)

Примечание. Здесь и в табл. 7: * – сценарий отражает текущее положение дел и не предполагает изменений текущей динамики; ** – сценарий направлен на оценку последствий расширения практики применения препарата НТК и предполагает, что среди пациентов, впервые получающих ГИБП, увеличится число лиц, получающих НТК.

Note. Here and in table 7: * – the scenario reflects the current state of affairs and does not imply changes in the current dynamics; ** – the scenario is aimed to assess the consequences of expanding practice of NTK administration and assumes that the number of people receiving NTK as the first line bDMARD will increase.

ческой эффективности – ICER (Incremental Cost-Effectiveness Ratio), составивший 468,08 руб. для 1-го года, 653 руб. для горизонта в 3 года и 1607,9 руб. для горизонта в 5 лет (что указывает на невысокую стоимость одного добавленного достижения ASAS20 при использовании НТК по сравнению с АДА, а следовательно, на высокую целесообразность использования препарата НТК).

Поскольку по сравнению со всеми остальными рассматриваемыми препаратами применение НТК было сопряжено как с наиболее высокой эффективностью, так и с наименьшим объемом затрат на протяжении всех 5 лет, расчет ICER для этих сравнений не потребовался.

Анализ влияния на бюджет

В качестве препарата, доля которого в общем пуле наивных пациентов будет увеличиваться, был выбран НТК как показавший наилучший результат в ходе СЕА.

В качестве первого препарата сравнения был выбран СЕК как наиболее близкий препарат в том же классе, в каче-

Таблица 5. Анализ «затраты-эффективность» за 5-й год лечения
Table 5. Cost-effectiveness analysis for the 5th year of treatment

Препарат	Затраты, на 1 пациента, руб.	Эффективность (число пациентов, достигших ASAS20)	CER
НТК*	2 348 494,06	33	71 166,49
СЕК*	2 443 342,52	8	305 417,81
ИКС*	2 607 837,68	3	869 279,23
ИНФ	2 475 435,59	2	1 237 717,79
АДА	2 301 864,92	4	575 466,23
ЭТЦ 50	2 494 945,84	4	623 736,46
ЦЗП	2 633 593,51	6	438 932,25
ГЛМ	2 637 284,95	4	659 321,24

Таблица 7. АВБ за 5 лет лечения, с дисконтированием (препарат сравнения – СЕК)
Table 7. BIA for 5 years of treatment, with discounting (comparison drug – SEC)

Показатель	Затраты, руб.
Затраты в статическом сценарии*	24 587 585 327
Затраты в основном сценарии**	24 257 950 996
Разница между сценариями (положительное число указывает на превосходство препарата НТК в рамках АВБ)	329 634 331 (1,3%)

стве второго сравниваемого препарата – ИНФ, для которого получен наименее привлекательный результат в ходе СЕА (наибольший CER). Результаты представлены в табл. 6 и 7. Как видно из данных, представленных в табл. 6 и 7, внедрение НТК приводит к снижению прямых затрат системы здравоохранения при сравнении как с ИНФ, так и СЕК. В рамках анализируемых сценариев за 5 лет снижение бюджетного бремени при переходе на НТК достигает 1,3 % (более 329 млн руб.) при сравнении с СЕК и 8,5% (более 5 млрд руб.) при сравнении с ИНФ.

Анализ чувствительности: повышение цены на НТК

Для оценки устойчивости модели к ценовым колебаниям был выполнен анализ чувствительности, в рамках которого проводилось гипотетическое (симулируемое) увеличение цены на НТК до достижения качественного изменения результатов СЕА. Установлено, что модель устойчива к росту цены на НТК до 35% включительно (табл. 8).

Анализ чувствительности: снижение цены на препараты сравнения

Для оценки устойчивости модели к ценовым колебаниям также выполнен анализ чувствительности, в рамках которого производилось гипотетическое (симулируемое) снижение цены на препараты сравнения, показавшие неблагоприятный результат в СЕА в основном сценарии, до достижения качественного изменения результатов СЕА. Было установлено, что модель устойчива к снижению цены на препараты сравнения, показавшие неблагоприят-

Таблица 8. Анализ «затраты-эффективность» в 1-й год, анализ чувствительности: гипотетическое (симулируемое) увеличение цены на НТК на 35%

Table 8. Year 1 cost-effectiveness analysis, sensitivity analysis: hypothetical (simulated) 35% increase in NTK price

Препарат	Затраты, на 1 пациента, руб.	Эффективность (число пациентов, достигших ASAS20)	CER
НТК	1 096 413,77	527	2080,48
СЕК	912 945,12	401	2276,67
ИКС	1 008 566,87	339	2975,12
ИНФ	930 968,73	304	3062,4
АДА	728 009,11	345	2110,17
ЭТЦ 50	904 613,59	340	2660,63
ЦЗП	1 049 259,03	374	2805,51
ГЛМ	1 034 679,887	348	2973,22

Таблица 10. Анализ «затраты-эффективность» в 1-й год, анализ чувствительности: гипотетическое увеличение эффективности всех препаратов сравнения, показавших неблагоприятный результат в СЕА в основном сценарии на 36%

Table 10. Cost-effectiveness analysis in the 1st year, sensitivity analysis: a hypothetical increase in the effectiveness of all comparator drugs that showed an unfavorable result in CEA in the main scenario by 36%

Препарат	Затраты, на 1 пациента, руб.	Эффективность (число пациентов, достигших ASAS20)	CER
НТК	812 926,5	527	1 542,6
СЕК	912 945,1	546	1 672,1
ИКС	1 008 566,9	461	2 187,8
ИНФ	930 968,7	413	2 254,2
АДА	728 009,1	470	1 549,0
ЭТЦ 50	904 613,6	463	1 953,8
ЦЗП 400	1 049 259,0	509	2 061,4
ГЛМ	1 034 679,9	473	2 187,5

ный результат в СЕА в основном сценарии, до 26% включительно (табл. 9).

В совокупности анализы чувствительности в отношении изменения цен указывают на хорошую устойчивость результатов к колебаниям цен на исследуемые препараты.

Анализ чувствительности: рост эффективности препаратов сравнения, показавших неблагоприятный результат в СЕА в основном сценарии

Для оценки устойчивости модели к изменениям показателей эффективности препаратов был выполнен анализ чувствительности, в ходе которого эффективность препаратов сравнения, продемонстрировавших неблагоприятные результаты в ходе СЕА (т. е. всех препаратов, кроме НТК), гипотетически увеличивалась до достижения качественного

Таблица 9. Анализ «затраты-эффективность» в 1-й год, анализ чувствительности: гипотетическое (симулируемое) снижение цены на препараты сравнения, показавшие неблагоприятный результат в СЕА в основном сценарии на 26%

Table 9. Cost-effectiveness analysis in the 1st year, sensitivity analysis: hypothetical (simulated) price reduction for comparator drugs that showed an unfavorable result in CEA in the main scenario by 26%

Препарат	Затраты, на 1 пациента, руб.	Эффективность (число пациентов, достигших ASAS20)	CER
НТК	812 926,53	527	1542,56
СЕК	675 807,648	401	1685,31
ИКС	746 524,9451	339	2202,14
ИНФ	689 464,1126	304	2267,97
АДА	539 097,6696	345	1562,6
ЭТЦ 50	670 155,906	340	1971,05
ЦЗП 400	776 851,1402	374	2077,14
ГЛМ	765 848,5766	348	2200,71

Таблица 11. Анализ «затраты-эффективность» в 1-й год, анализ чувствительности: снижение эффективности НТК на 26%

Table 11. Cost-effectiveness analysis in the 1st year, sensitivity analysis: decrease in the effectiveness of NTK by 26%

Препарат	Затраты, на 1 пациента, руб.	Эффективность (число пациентов, достигших ASAS20)	CER
НТК	812 926,53	390	2 084,43
СЕК	912 945,12	401	2 276,67
ИКС	1 008 566,87	339	2 975,12
ИНФ	930 968,74	304	3 062,40
АДА	728 009,12	345	2 110,17
ЭТЦ 50	904 613,60	340	2 660,63
ЦЗП 400	1 049 259,04	374	2 805,51
ГЛМ	1 034 679,89	348	2 973,22

изменения результата СЕА. Эффективность НТК при этом не менялась.

Анализ чувствительности выявил, что модель устойчива к изменению эффективности до 36% включительно, что указывает на высокую устойчивость полученных результатов к изменениям эффективности препаратов сравнения, показавших неблагоприятный результат СЕА в основном сценарии (табл. 10).

Анализ чувствительности: снижение эффективности НТК

В дополнение к описанному выше сценарию по аналогичной методологии был выполнен анализ чувствительности для оценки устойчивости модели к гипотетическому снижению эффективности НТК (показатели других препаратов при этом не менялись). Анализ показал, что модель устойчива к гипотетическому снижению эффективности

НТК на 26% (включительно), что указывает на высокую устойчивость полученных результатов к допущениям относительно эффективности НТК (табл. 11).

В совокупности анализы чувствительности в отношении показателей эффективности указывают, что полученные результаты обладают высокой устойчивостью к влиянию допущений, связанных с эффективностью сравниваемых ГИБП.

Таким образом, по данным клинико-экономического анализа НТК имеет преимущества в лечении АС по сравнению с другими ГИБП.

К возможным ограничениям данного исследования можно отнести допущение вероятности утраты («ускользания») эффективности и упрощенный расчет стоимости терапии после «ускользания» эффекта, а также возможные ограничения метаанализа, положенного в основу данного исследования.

Заключение

• Использование препарата НТК сопряжено с наименьшей величиной прямых медицинских затрат.

• Препарат НТК в ходе СЕА показал наименьший СЕР, наименьшие затраты, наибольшую абсолютную эффективность, и эти результаты сохранялись независимо от величины горизонта моделирования.

• Выявлено стойкое превосходство препарата НТК по данным СЕА.

• Проведенный анализ влияния на бюджет показал, что в рамках симулируемых сценариев с горизонтом моделирования 5 лет, предполагающих расширение практики применения НТК у бионаивных пациентов, происходит существенное снижение бюджетного бремени, при этом экономия превышает 329 млн руб., если расширение происходит за счет доли СЕК, и более 5 млрд руб., если расширение происходит за счет доли ИНФ.

Таким образом, гипотеза исследования о наличии клинико-экономического преимущества НТК была подтверждена. Результаты демонстрируют, что НТК является привлекательным с позиции интересов как пациента, так и системы здравоохранения в целом. Расширение практики применения препарата НТК при АС является целесообразным.

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

1. Эрдес ШФ. Основные принципы терапии анкилозирующего спондилита (болезни Бехтерева). Научно-практическая ревматология. 2013;51(6):686-95. [Erdes ShF. Basic principles of therapy for ankylosing spondylitis (Bekhterev's disease). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2013;51(6):686-95. (In Russ.)].
2. Общероссийская общественная организация Ассоциация ревматологов России. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению анкилозирующего спондилита (Болезнь Бехтерева) 2013. [All-Russian public organization Association of Rheumatologists of Russia. Federal clinical guidelines for the diagnosis and treatment of ankylosing spondylitis (Bekhterev's disease) 2013.] https://rheumatolog.ru/sites/default/files/Pdf/clinrec/ankiloziruyushchiy_spondilit.doc (дата обращения: 20.12.2020).
3. Smolen JS, Braun J, Dougados M, et al. Treating spondyloarthritis, including ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis, to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis*. 2014 Jan;73(1):6-16. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203419. Epub 2013 Jun 8.
4. Галушко ЕА, Насонов ЕЛ. Распространенность ревматических заболеваний в России. Альманах клинической медицины. 2018;(1):32-9. [Galushko EA, Nasonov EL. Prevalence of rheumatic diseases in Russia. *Al'manakh klinicheskoi meditsiny*. 2018;(1):32-9. (In Russ.)].
5. Лиля АМ, Древалъ РО, Инамова ОВ и др. Медико-экономический анализ влияния инвалидизации, ассоциированной с ревматическими заболеваниями, на экономику страны с учетом реализации пенсионной реформы. Современная ревматология. 2019;14(4):18-25. [Lila AM, Dreval' RO, Inamova OV, et al. Medical and economic analysis of the impact of rheumatoid disease-associated disability on the country's economy in terms of implementation of pension reforms. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2019;14(4):18-25. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2019-4-18-25.
6. Van der Heijde D, Dougados M, Davis J, et al. Assessment in Ankylosing Spondylitis International Working Group/Spondylitis Association of America recommendations for conducting clinical trials in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum*. 2005 Feb;52(2):386-94. doi: 10.1002/art.20790.
7. Betts KA, Griffith J, Song Y, et al. Network Meta-Analysis and Cost Per Responder of Tumor Necrosis Factor- α and Interleukin Inhibitors in the Treatment of Active Ankylosing Spondylitis. *Rheumatol Ther*. 2016 Dec;3(2):323-36. doi: 10.1007/s40744-016-0038-y. Epub 2016 Jul 25.
8. Van Tubergen A. Comparison of statistically derived ASAS improvement criteria for ankylosing spondylitis with clinically relevant improvement according to an expert panel. *Ann Rheum Dis*. 2003 Mar;62(3):215-21. doi: 10.1136/ard.62.3.215.
9. Pavy S, Brophy S, Calin A. Establishment of the minimum clinically important difference for the bath ankylosing spondylitis indices: a prospective study. *J Rheumatol*. 2005 Jan;32(1):80-5.
10. 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.
11. Nas K. Relationship Between Clinical Findings, Quality of Life and Functional Disability Related to Disease Activity in Patients with Ankylosing Spondylitis. *Turk J Rheumat*. 2011;26(1):29-37. doi:10.5606/tjr.2011.005.
12. Brandt J. Long-term efficacy and safety of etanercept after readministration in patients with active ankylosing spondylitis. *Rheumatology (Oxford)*. 2005 Mar;44(3):342-8. doi: 10.1093/rheumatology/keh475. Epub 2004 Nov 23.
13. Chen C, Zhang X, Xiao L, et al. Comparative Effectiveness of Biologic Therapy Regimens for Ankylosing Spondylitis. *Medicine (Baltimore)*. 2016 Mar;95(11):e3060. doi: 10.1097/MD.0000000000003060.
14. http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=263e668f-ab60-4af8-b7ca-5ce473921380&t=
15. http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=cceb23a7-3ac6-46bf-90b6-4e83a490397d&t=
16. http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=85819ef9-3707-4518-9065-d0fc4683ef37&t=
17. http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=746b5102-84c9-4d7e-9d83-e07c10ad8d76&t=
18. http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=4deb438a-b96e-4588-9e56-66add6d0155&t=
19. http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=f8bf42e1-d578-459f-a3c6-fede76e3e51f&t=
20. http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=28f37b23-eb90-4d19-9465-a00b9efd48d6&t=
21. http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=0502dd45-775a-44e2-b812-15a1615a101a&t=
22. Дубинина ТВ, Гайдукова ИЗ, Соколова ВД и др. Эффективность и безопасность генно-инженерных биологических препаратов при анкилозирующем спондилите: систематический обзор и мета-анализ препаратов, зарегистрированных в РФ. Научно-практическая ревматология. 2020;58(6):646-57. [Dubinina TV, Gaidukova IZ, Sokolova VD,

- et al. Efficacy and safety of genetically engineered biological drugs in ankylosing spondylitis: a systematic review and meta-analysis of drugs registered in the Russian Federation. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2020;58(6):646-57. (In Russ.).
23. Отраслевой стандарт «Клинико-экономические исследования. Общие положения» Приказ Минздрава РФ от 27.05.2002 №163 вместе с ОСТ 91500.14.0001-2002.
[Industry standard «Clinical and economic research. General Provisions» Order of the Ministry of Health of the Russian Federation of 27.05.2002 №163 together with OST 91500.14.0001-2002].
24. Методические рекомендации по проведению сравнительной клинико-экономической оценки лекарственного препарата. Утверждены приказом ФГБУ «ЦЭККМП» Минздрава России от 29 декабря 2018 г. №242-од.
[Methodological recommendations for conducting a comparative clinical and economic evaluation of a medicinal product. Approved by the order of the fgbі «CEKMP» Ministry of health of Russia from 29 Dec 2018, №242-od]. https://rosmedex.ru/wp-content/uploads/2019/06/MR-KE%601_novaya-redaktsiya_2018-g..pdf
25. Методические рекомендации по оценке влияния на бюджет в рамках реализации программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи. Утверждены приказом ФГБУ «ЦЭККМП» Минздрава России от 29 декабря 2018 г. №242-од.
[Methodological recommendations for assessing the impact on the budget as part of the implementation of the program of state guarantees of free provision of medical care to citizens. Approved by the order of the fgbі «CEKMP» Ministry of health of Russia from 29 Dec 2018, №242-od]. https://rosmedex.ru/wpcontent/uploads/2019/06/MR-AVB_novaya-redaktsiya_2018-g..pdf
26. Лиля АМ, Древаль РО, Шипицын ВВ. Оценка организации медицинской помощи и лекарственного обеспечения при ревматических заболеваниях и социально-экономического бремени этих болезней в Российской Федерации. Современная ревматология. 2018;12(3):112-9.
[Lila AM, Dreval' RO, Shipitsyn VV. Assessment of organization of medical care and drug provision for patients with rheumatic diseases, and the socioeconomic burden of these diseases in the Russian Federation. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2018;12(3):112-9. (In Russ.). doi:10.14412/1996-7012-2018-3-112-119. 27. <http://www.gks.ru>
28. Румянцева ДГ, Подряднова МВ, Румянцева ОА и др. Тяжелое течение анкилозирующего спондилита с резистентностью к медикаментозной терапии. Научно-практическая ревматология. 2020;58(2):232-7.
[Rumyantseva DG, Podryadnova MV, Rumyantseva OA, et al. Severe course of ankylosing spondylitis with resistance to drug therapy. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2020;58(2):232-7. (In Russ.).]
29. Lorenzin M, Ortolan A, Frallonardo P, et al. Predictors of response and drug survival in ankylosing spondylitis patients treated with infliximab. *BMC Musculoskelet Disord*. 2015 Jul 24;16:166. doi: 10.1186/s12891-015-0620-4.
30. Ягудина РИ, Куликов АЮ, Серпик ВГ. Дисконтирование при проведении фармакоэкономических исследований. Фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. 2009;(4):10-3.
[Ягудина Yagudina RI, Kulikov AYu, Serpik VG. Discounting in conducting pharmacoeconomic studies. *Farmakoeconomika. Sovremennaya farmakoeconomika i farmakoepidemiologiya*. 2009;(4):10-3. (In Russ.).]
31. Schwartz R. Biological Modeling and Simulation: A Survey of Practical Models, Algorithms, and Numerical Methods. London: MIT Press; 2008. 408 p.
32. Naimark DM, Kabboul NN, Krahn MD. The Half-Cycle Correction Revisited. *Med Decis Making*. 2013 Oct;33(7):961-70. doi: 10.1177/0272989X13501558.
33. Blair HA. Secukinumab: A Review in Ankylosing Spondylitis. *Drugs*. 2019 Mar;79(4):433-43. doi: 10.1007/s40265-019-01075-3.
34. Федяев ДВ, Деркач ЕВ, Фролов МЮ. Клинико-экономический анализ применения секукинумаба у пациентов с анкилозирующим спондилитом. Медицинские технологии. Оценка и выбор. 2016;(3):42-53.
[Fedyayev DV, Derkach EV, Frolov MYu. Clinical and economic analysis of the use of secukinumab in patients with ankylosing spondylitis. *Meditsinskije tehnologii. Otsenka i vybor*. 2016;(3):42-53. (In Russ.).]
35. <https://www.cosentyx.com/ankylosing-spondylitis/treatment-dosing>
36. Мазуров ВИ, Илюшина ЛВ, Долгих СВ и др. Применение инфликсимаба в лечении анкилозирующего спондилита. Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. 2012;(3):99-107.
[Mazurov VI, Ilyushina LV, Dolgikh SV, et al. The use of infliximab in the treatment of ankylosing spondylitis. *Vestnik Severo-Zapadnogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta im. I.I. Mechnikova*. 2012;(3):99-107. (In Russ.).]
37. Лыткина КА, Арутюнов ГП. Опыт длительного применения цертолизумаба пэгола (симзия). Современная ревматология. 2013;(7(3)):50-3.
[Lytkina KA, Arutyunov GP. Experience with long-term use of certolizumab pegol (Cimzia). *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2013;7(3):50-3. (In Russ.). doi:10.14412/1996-7012-2013-14.
38. Эрлес ШФ. Цертолизумаба пэгол в лечении аксиального спондилоартрита. Научно-практическая ревматология. 2015;53(6):641-5.
[Erdes ShF. Certolizumab pegol in the treatment of axial spondyloarthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2015;53(6):641-5. (In Russ.).]

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

17.12.2020/25.01.2021/29.01.2021

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

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

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

Древаль Р.О. <https://orcid.org/0000-0002-5109-7725>

Стандартизированные формы хондроитина сульфата как патогенетическое средство лечения остеоартрита в контексте постгеномных исследований

Громова О.А.^{1,2}, Торшин И.Ю.^{1,2}, Ли́ла А.М.^{3,4}, Алексе́ева Л.И.^{3,4}, Таскина Е.А.³

¹Институт фармакоинформатики Федерального исследовательского центра «Информатика и управление» Российской академии наук, Москва; ²Центр хранения и анализа больших данных Национального центра цифровой экономики ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», Москва; ³ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва; ⁴кафедра ревматологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва

¹Россия, 119333, Москва, ул. Вавилова, 44, корп. 2; ²Россия, 119234, Москва, Ленинские горы, 1;

³Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; ⁴Россия, 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1

Систематический анализ 37 постгеномных исследований остеоартрита – ОА (геномика, транскриптомика, протеомика, метаболомика) позволил выделить 483 гена и соответствующих белка, нарушение уровней и активности которых участвует в патогенезе заболевания. Эти белки могут быть условно подразделены на три группы: 1) структурные белки соединительной ткани (СТ); 2) белки, поддерживающие активность ростовых факторов СТ; 3) белки, способствующие ремоделированию и деградации СТ, а также белки, связанные с регуляцией воспаления (клеточный ответ на фактор некроза опухоли α , интерлейкин 1, бактериальные липополисахариды, активация NF- κ B и др.). Важно отметить эпигенетические эффекты (гипометилирование ДНК), связанные с патогенезом ОА, что указывает на необходимость использования витаминов группы В в его терапии. Хондропротекторы (симптоматические препараты замедленного действия) – хондроитина сульфат (ХС) и глюкозамина сульфат (ГС), – помимо уменьшения воспаления через ингибирование NF- κ B и рецепторов липополисахаридов (толл-рецепторы), также способствуют повышению экспрессии генов структурных белков СТ, ростовых факторов СТ и модулируют активность белков ремоделирования и деградации СТ. Эти эффекты ХС/ГС позволили описать комплексные механизмы патогенетического действия ХС/ГС при терапии ОА.

Ключевые слова: постгеномные технологии; персонализированная медицина; стандартизированные формы хондропротекторов; хондроитина сульфат; Хондрогард; глюкозамина сульфат.

Контакты: Ольга Алексеевна Громова; unesco.gromova@gmail.com

Для ссылки: Громова ОА, Торшин ИЮ, Ли́ла АМ и др. Стандартизированные формы хондроитина сульфата как патогенетическое средство лечения остеоартрита в контексте постгеномных исследований. Современная ревматология. 2021;15(1):136–143. DOI: 10.14412/1996-7012-2021-1-136-143

Standardised Forms of Chondroitin Sulfate as a Pathogenetic Treatment of Osteoarthritis in the Context of Post-Genomic Studies

Gromova O.A.^{1,2}, Torshin I. Yu.^{1,2}, Lila A.M.^{3,4}, Alekseeva L.I.^{3,4}, Taskina E.A.³

¹Federal Research Center «Informatics and Management», Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia;

²Big Data Storage and Analysis Center of the National Center for Digital Economy of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «M.V. Lomonosov Moscow State University», Moscow, Russia;

³V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia; ⁴Department of Rheumatology, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russia.

¹44, Vavilova str., Moscow 119333, Russia; ²1, Leninskiye gory, Moscow 119234, Russia; ³34A, Kashirskoe shosse, Moscow 115522, Russia; ⁴2/1, Barrikadnaya St., Build. 1, Moscow 125993, Russia

A systematic analysis of 37 post-genomic osteoarthritis (OA) studies (genomics, transcriptomics, proteomics, metabolomics) allowed to isolate 483 genes and corresponding proteins, their levels and activity disturbances are involved in the pathogenesis of the disease. These proteins can be conditionally subdivided into three groups: 1) structural proteins of connective tissue (CT); 2) proteins that support the activity of CT growth factors; 3) proteins that promote CT remodeling and degradation, as well as proteins associated with the regulation of inflammation (cellular response to tumor necrosis factor α , interleukin 1, bacterial lipopolysaccharides, NF- κ B activation, etc.). It is important to note the epigenetic effects (DNA hypomethylation) associated with the pathogenesis of OA, which indicates the need for the use of vitamins group B in the therapy. Chondroprotectors (symptomatic slow-acting drugs) – chondroitin sulfate (CS) and glucosamine sulfate (GS), – in addition to reducing inflammation through inhibition of NF- κ B and lipopolysaccharide receptors (Toll-receptors), also contribute to an increase in the expression of genes

for structural CT proteins, CT growth factors and modulate the activity of CT remodeling and degradation proteins. These effects of CS/GS allowed to describe the complex mechanisms of the pathogenetic action of CS/GS in the treatment of OA.

Keywords: post-genomic technologies; personalized medicine; standardised forms of chondroprotectors; chondroitin sulfate; Chondroguard; glucosamine sulfate.

Contact: Olga Alekseevna Gromova; unesco.gromova@gmail.com

For reference: Gromova OA, Torshin IYu, Lila AM, et al. Standardised Forms of Chondroitin Sulfate as a Pathogenetic Treatment of Osteoarthritis in the Context of Post-Genomic Studies. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2021;15(1):136–143.

DOI: 10.14412/1996-7012-2021-1-136-143

Остеоартрит (ОА) – самая распространенная патология опорно-двигательного аппарата в мире [1], включающая гетерогенную группу заболеваний различной этиологии со сходными биологическими, морфологическими, клиническими проявлениями и исходом, в основе которых лежит поражение всех компонентов сустава, в первую очередь хряща, а также субхондральной кости, синовиальной оболочки, связок, капсулы, околосуставных мышц (коды М15–М19 по МКБ-10).

Анализ молекулярных механизмов патогенеза ОА становится возможным благодаря развитию постгеномной медицины. Постгеномные технологии позволяют анализировать патогенез ОА, оценивать действие хондропротекторов на разных уровнях: *генома* (совокупность всех генов), *транскриптома* (совокупность всех РНК транскриптов генов), *протеома* (совокупность всех белков) и *метаболома* (совокупность всех метаболитов) человека. В контексте постгеномной медицины предполагается, что геномные, транскриптомные, протеомные и метаболомные данные будут востребованы при проведении персонализированной фармакотерапии у пациента с ОА [2].

Постгеномные исследования показали, что *метаболиты в синовиальной жидкости и крови* могут использоваться в качестве биомаркеров развития ОА, прогноза и ответа на терапию. Метаболомный состав синовиальной жидкости и крови является пациент-специфичным, что важно для персонализации терапии [3].

Протеомный анализ синовиальной жидкости позволил установить пять протеомных паттернов воспаления суставов при ОА. В частности, были обнаружены два пептидных пика, являющиеся перспективными диагностическими маркерами ОА. Эти пики существенно отличались у пациентов с умеренной стадией ОА (II–III) по сравнению с пациентами с ранними (0 и I) и поздней (IV) стадиями ОА. В результате разработана модель алгоритма диагностики ОА с точностью около 97% [4].

Транскриптомные исследования показали возможность дифференциальной молекулярной диагностики ревматоидного артрита (РА) и ОА на основании паттерна экспрессии транскриптома человека. По данным многоцентрового исследования, чувствительность прогнозирования РА составила 96%, а ОА – 86%. Выявлено, что патогенетически и терапевтически значимыми сигнальными путями для дифференциальной диагностики ОА являются путь интерферона γ (IFNG) и путь гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (GM-CSF) [5].

Постгеномные технологии позволяют проводить комплексную оценку эффективности и безопасности различных лекарств, используемых для лечения ОА. В фармакотерапии пациентов с ОА важная роль принадлежит хондропротекторам – препаратам на основе стандартизированных субстанций хондроитина сульфата (ХС) и глюкозамина сульфата (ГС) [6].

Молекулы ХС/ГС не только являются своего рода «строительным материалом» хряща, но и проявляют ряд специфических фармакологических эффектов, в том числе противовоспалительный [7, 8].

В настоящем исследовании проведено сопоставление геномных, транскриптомных, протеомных отклонений, наблюдаемых при ОА, и влияния ХС и ГС на геном, транскриптом, протеом и метаболом.

Систематический анализ постгеномных исследований

В базе данных PubMed было найдено 2293 исследования по запросу «osteoarthritis AND (genome OR transcriptome OR proteome OR metabolome)», которым соответствовали 1290 постгеномных исследований в базе данных GEO (Gene Express Omnibus).

С помощью новых алгоритмов топологического [9] и метрического анализа данных [10, 11] были отобраны 37 постгеномных исследований, относящихся к *геномике* (исследования эффектов генетических полиморфизмов), *транскриптомике* (изучение экспрессии генов и уровней РНК), *протеомике* (уровни белков протеома) и *метаболомике* (уровни метаболитов). Систематический компьютерный анализ текстов 37 постгеномных исследований ОА (геномика, транскриптомика, протеомика) позволил выделить 483 гена и соответствующих этим генам белков, нарушение уровней и активности которых играет роль в патогенезе ОА. Результаты фармакопротеомных исследований хондроцитов позволили установить 54 белка, уровни которых существенно изменяются под воздействием ХС/ГС.

Анализ ключевых слов показал, что постгеномные исследования ХС/ГС по сравнению с постгеномными исследованиями ОА характеризовались преобладанием ключевых слов, описывающих *синтез и ремоделирование соединительной ткани* (СТ): фибронектин, коллагеназа, митохондриальный метаболизм, секреция белков, коллаген α_1 (XII типа), тромбоспондин (THBS1), аннексин, матриксная металлопротеиназа (ММП) 1, инсулиноподобный фактор роста 1 (ИФР1, главный анаболический медиатор суставного хряща) и *противовоспалительное действие*: подавление синтеза интерлейкина (ИЛ) 1, сигнального пути NF- κ B, простагландинов, хемокина с мотивом C-C, фактора TRAF6, связанного с рецептором фактора некроза опухолей α (ФНО α), рис. 1.

Дополнение анализа ключевых слов данными о функциональных категориях белков по номенклатуре Gene Ontology – GO (рис. 2) показало, что среди белков, вовлеченных в патогенез ОА и одновременно регулируемых экзогенными ХС/ГС, преобладают *белки внеклеточного матрикса СТ*, в том числе *белки метаболизма коллагена*, белки, участвующие в ремоделировании СТ (организация фибрилл коллагена, переработка внеклеточного матрикса, ММП, ренозаживание, дифференцировка остеобластов, активация каскада ERK1/2, клеточный ответ на ретиноиды), а также

белки, вовлеченные в регуляцию воспаления (клеточный ответ на ФНО α , связывание цинка, связывание кальция, клеточный ответ на ИЛ1, клеточный ответ на липополисахариды, сигнальный путь хемокинов, миграция лейкоцитов, секреция ИЛ8, активация NF- κ B).

Обобщение данных постгеномных исследований позволило выделить гены и белки, реализующие структурно-модифицирующие эффекты ХС и ГС в отношении хрящевой ткани у пациентов с ОА.

Обобщение данных постгеномных исследований: гены и белки, реализующие хондропротективные эффекты ХС и ГС

Интегральный анализ данных 37 постгеномных исследований позволил выявить 36 белков и генов, которые вовлечены в патогенез ОА и одновременно регулируются экзогенными ХС/ГС (см. таблицу). Белки, представленные в таблице, могут быть условно подразделены на три группы: 1) структурные белки СТ; 2) белки, поддерживающие активность ростовых факторов СТ; 3) белки, способствующие ремоделированию и деградации СТ. Рассмотрим эффекты экзогенных ХС и ГС в отношении этих групп белков.

ХС/ГС и структурные белки СТ

Данная группа белков наиболее обширна (16 из 36 белков, см. таблицу). Постгеномные фармакопротеомные исследования показали, что ХС/ГС повышают уровни всех этих 16 белков, что соответствует усилению синтеза структурных компонентов СТ хряща и, следовательно, устранению повреждений хряща.

К структурным белкам СТ относится прежде всего *коллаген различных типов* (COL1A1, COL2A1, COL1A2 и др., всего 9 белков). Ряд коллагенов образуют/стабилизируют жесткие коллагеновые фибриллы СТ (COL1A1, COL1A2, COL5A1, COL12A1, COL2A1, COL15A1), другие в большей мере вовлечены во взаимодействия с фибробластами/хондроцитами СТ (COL6A1, COL6A3, COL3A1). Так, COL2A1 (хондрокальцин) – коллаген хряща, который обеспечивает эластические свойства хряща. Коллаген COL5A (α 1-V) не только образует фибриллы, но и активно связывается с гепарансульфатом, тромбоспондином, гепарином. Транскриптомное профилирование клеток пациентов с ОА позволило выявить гены-кандидаты, связанные с риском развития ОА [12], включая гены, участвующие в формировании костной ткани (CLEC3B, CDH11, GPNMB, CLEC3A, CHST11, MSX1, MSX2), и гены, кодирующие коллагены (COL13A1, COL14A1, COL15A1, COL8A2).

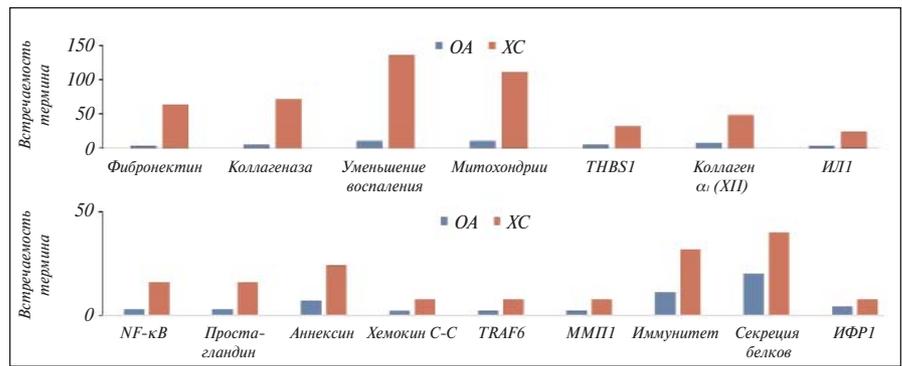


Рис. 1. Анализ ключевых слов, характерных для постгеномных исследований ХС/ГС, по сравнению с постгеномными исследованиями ОА. Встречаемость термина представлена в абсолютных единицах (число статей)

Fig. 1. Analysis of keywords, characteristic for post-genomic studies of CS/GS, compared to post-genomic studies of OA. The occurrence of the term is presented in absolute units (number of articles)

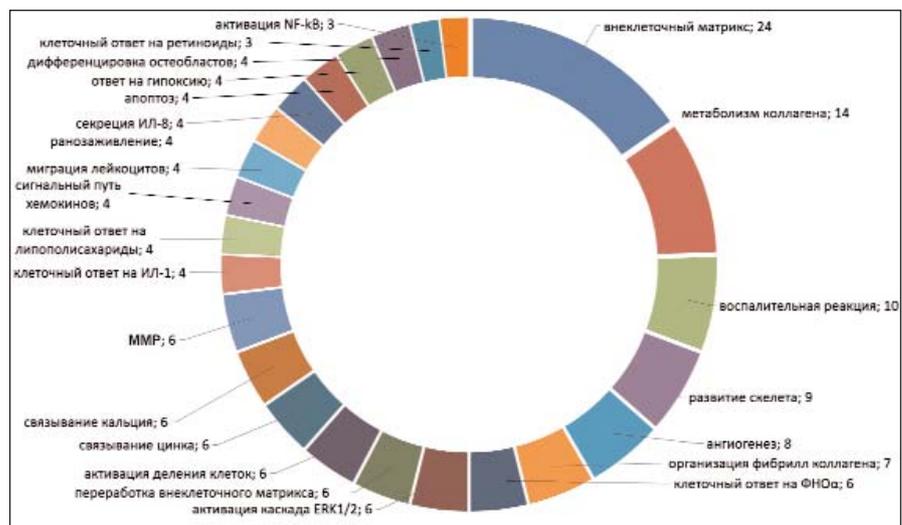


Рис. 2. Аннотация белков патогенеза ОА, регулируемых посредством экзогенных ХС/ГС (по номенклатуре GO); приведены абсолютные числа белков по функциональным группам

Fig. 2. Annotation of pathogenic proteins of OA, regulated by exogenous CS/GS (according to the GO nomenclature); absolute numbers of proteins by functional groups are shown

Повышение уровня белков коллагенов при воздействии ХС также сопровождается увеличением уровня *белков, взаимодействующих с коллагенами*: PCOLCE, фибронектин, тромбоспондины. Белок PCOLCE (проколлагеновый усилитель С-эндопептидазы 1) ускоряет созревание коллагена. Фибронектин связывает коллаген, участвует в регуляции отложения коллагена и в заживлении ран. Белок олигомерного матрикса COMP (тромбоспондин 5) необходим для секреции коллагена I и XII типов и поддержания структурной целостности хряща за счет взаимодействия с коллагенами и фибронектином. Тромбоспондин 5 также является супрессором апоптоза хондроцитов, который блокирует активацию каспазы 3, индуцирует белки выживания клеток BIRC3, BIRC2, BIRC5 и XIAP [13]. Тромбоспондин 5 и тромбоспондин 1 регулируют взаимодействие хондроцитов с внеклеточным матриксом хряща через интегрины [14]. Полногеномное секвенирование позволило идентифицировать редкие

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ / EXPERIMENTAL INVESTIGATIONS

Гены и белки, вовлеченные в патогенез ОА и регулируемые ХС/ГС (суммирование данных постгеномных исследований)
Genes and proteins involved in the pathogenesis of OA and regulated by CS/GS (generalized data from post-genomic studies)

Ген	ХС	ГС	Белок	Функция
<i>ADAMTS1</i>	7,9	1,4	ММП с тромбоспондиновыми мотивами 1	Расщепляет протеогликан хряща, агрекан в месте прикрепления ХС, ингибитор ангиогенеза
<i>ACAN</i>	7,3	2,9	Агрекан (хрящевой специфичный протеогликановый ядерный белок, или протеогликановый ХС1)	Основной компонент ВКМ хряща, обеспечивает упругость и эластичность хряща, связывается с гиалуронатом
<i>COL12A1</i>	5,5	4,2	Цепь α_1 коллагена (XII типа)	Поддерживает фибриллярную структуру коллагена
<i>COL6A3</i>	5,2	2,7	Коллаген α_3 (VI типа)	Взаимодействие с хондроцитами
<i>HAPLN1</i>	4,7	1,4	Гиалуронат/протеогликан-связывающий белок 1	Стабилизирует взаимодействие протеогликанов с гиалуронатом в суставном хряще
<i>THBS1</i>	4	1,1	Тромбоспондин 1	Межклеточные взаимодействия
<i>TNC</i>	3,6	2,4	Тенасцин (мышечно-сухожильный антиген)	Регулирует миграцию и регенерацию клеток, лиганд интегринов
<i>CHI3L1</i>	3,4	3,2	Хитиназо-3-подобный протеин 1 (гликопротеин хряща)	Способствует уничтожению бактерий макрофагами, антибактериальные эффекты при ОА
<i>COL6A1</i>	2,7	1,5	Цепь α_1 коллагена (VI типа)	Взаимодействие с фибробластами
<i>TGFBI</i>	2,6	1,8	Трансформирующий фактор роста β_1	Адгезия на клетках, обработанных коллагеном
<i>CTGF</i>	2,5	1,2	Фактор роста соединительной ткани	Деление и дифференцировка хондроцитов
<i>COMP</i>	2,5	1,9	Олигомерный матриксный белок хряща	Стабилизация трехмерной структуры коллагеновых волокон. Структурная целостность хряща
<i>ABI3BP</i>	2	1,2	Nesh-связывающий белок	Взаимодействия фибробластов с ХС
<i>PRELP</i>	1,9	–	Проларгин	Крепление базальных мембран к ХС
<i>OGN</i>	1,9	1,1	Мимекан (остеоглицин)	Формирование костной ткани
<i>MMP3</i>	1,8	1,4	Стромелизин 1 (ММП3)	Деградация фибронектина, ламинина, коллагена III, IV, X и IX типов и ХС протеогликанов хряща
<i>TNFAIP6</i>	1,8	–	ФНО-индуцируемый белок 6	Гиалуронат-связывающий белок, взаимодействия клетка-матрица
<i>PCOLCE</i>	1,8	1,3	Энхансер 1 проколлагеназы проколлагена С	Ускоряет созревание коллагена
<i>COL5A1</i>	1,7	–	Цепь α_1 коллагена (V типа)	Коллаген, образующий фибриллы, связывается с гепарансульфатом и тромбоспондином
<i>COL3A1</i>	1,6	–	Цепь α_1 коллагена (III типа)	Коллаген фибрилл, регулирует развитие коры головного мозга
<i>IGFBP7</i>	1,6	–	Белок 7, связывающий ИФР	Связывает ИФР1 и ИФР2, стимулирует выработку простациклина
<i>COL1A1</i>	1,5	1,4	Цепь α_1 коллагена (I типа)	Коллаген, образующий фибриллы
<i>COL1A2</i>	1,5	1,4	Цепь α_2 коллагена (I типа)	Коллаген, образующий фибриллы
<i>COL2A1</i>	1,4	1,3	Цепь α_1 коллагена (II типа, хондрокальцин)	Обеспечивает эластические свойства хряща
<i>PRG4</i>	1,4	–	Протеогликан 4 (лубрицин)	Обеспечивает эластические свойства хряща и рассеивание энергии синовиальной жидкости
<i>COL15A1</i>	1,4	–	Цепь α_1 коллагена (XV типа)	Стабилизирует микрососуды, мышечные клетки
<i>IGFBP2</i>	1,3	–	Белок 2, связывающий ИФР	Продлевает период полураспада ИФР
<i>IGFBP3</i>	1,2	–	Белок 3, связывающий ИФР	Стабильность ИФР
<i>FSTL1</i>	1,2	–	Фоллистатин-подобный белок 1	Модуляция факторов роста и дифференцировки фибробластов

Ген	ХС	ГС	Белок	Функция
<i>FN1</i>	0,9	2,1	Фибронектин	Связывает коллаген, фибрин, гепарин, актин, участвует в заживлении ран
<i>MMP2</i>	0,77	–	Коллагеназа IV типа (желатиназа А)	Активация провоспалительных путей NF-κB, NFAT, IRF
<i>CCL2</i> (<i>MCP-1</i>)	0,7	–	Лиганд хемокина 2 с мотивом С-С (хемотаксический и активирующий фактор моноцитов)	Хемотаксис моноцитов и базофилов, вовлечен в патогенез псориаза, РА, ОА, атеросклероза
<i>ADAMTS2</i>	0,7	–	ADAM-металлопептидаза с тромбоспондином	Созревание коллагена при сборке фибрилл
<i>MMP1</i>	0,7	–	Коллагеназа 1 фибробластов	Расщепляет коллаген I, II, III, VII, X типов
<i>MMP13</i>	0,6	0,8	Коллагеназа 3 (ММП13)	Дегградация коллагена, фибронектина, тенасцина, аггеркана, активация ростового фактора TGFβ1
<i>WNT3A</i>	0,69	–	Белок Wnt3a	Активация frizzled-рецепторов, морфогенез тканей

Примечание. Представлено воздействие ХС, ГС на уровни соответствующих белков: показатели >1,0 – повышение уровней, <1,0 – снижение. Белки упорядочены по убыванию эффектов ХС. ВКМ – внеклеточный матрикс.

Note. The effect of CS, GS on the levels of the corresponding proteins is presented: indicators > 1.0 – increase in levels, <1.0 – decrease. Proteins are ordered in descending order of CS effects. ВКМ – extracellular matrix

полиморфизмы в генах тромбоспондина 5 (*114IG> C, Asp369His*) и CHADL (*rs.532464664, Val330Glyfs*106*), связанные с высоким риском ОА тазобедренного сустава (4657 больных ОА и 207 514 лиц без ОА, контроль) [15].

Воздействие ХС/ГС на хондроциты повышает уровни и других структурно-образующих белков СТ: агрекана ACAN (хрящ-специфический белок ХС-протеогликанов, основной компонент ВКМ хряща, противостоящий сжатию хряща), тенасцина (TNC, лиганд интегринов, способствует росту нейритов), гиалуронан-протеогликан-связывающего белка (HAPLN1, стабилизирует взаимодействие протеогликанов с гиалуроновой кислотой в хряще), протеогликана 4 (лубрицин, предотвращает отложение белка на хряще из синовиальной жидкости).

ХС/ГС и активность ростовых факторов СТ

Экзогенные ХС/ГС повышают уровни 7 белков, участвующих в реализации эффектов факторов роста СТ, нарушение активности которых ассоциировано с патогенезом ОА. К этим ростовым факторам относится, в частности, ИФР – индуктор синтеза коллагена и агрекана, играющий важную роль в поддержании структурной целостности и метаболизма хряща. ХС/ГС стимулируют повышение уровней ИФР-связывающих белков IGFBP2, IGFBP3 и IGFBP7, которые увеличивают стабильность и время действия ИФР, продлевая тем самым период его полураспада [16] и регулируя взаимодействие ИФР с рецепторами на поверхности клеток [17]. Интересно, что белок IGFBP7 также стимулирует выработку простаглицина [18].

Кроме того, ХС/ГС повышают уровни фактора роста соединительной ткани (СТGF, способствует делению и дифференцировке хондроцитов, опосредует адгезию фибробластов [19]), фоллистатин-подобного белка 1 (модулирует факторы роста и дифференцировки фибробластов и хондроцитов), кератоэпителина (TGFβ1), поддерживающего адгезию фибробластов на коллагене в процессе роста и деления клеток [20].

Снижая экспрессию гена *WNT3A* и активность белка Wnt3a, ХС тормозит избыточную активацию frizzled-ре-

цепторов и гиперпролиферацию хондроцитов хряща в месте повреждения. Аберрантная активация сигнального пути Wnt/β-катенин является одним из механизмов патогенеза ОА. Экзогенный хондроитинсульфат Е (ХС-Е, хондроитин-4,6-сульфат) действует как специфический ингибитор биологических эффектов передачи сигналов Wnt3a в фибробластах NIH3T3, снижая передачу сигналов Wnt3a посредством негативной регуляции рецептора LRP6. Ограничение передачи сигналов Wnt3a посредством обработки ХС4/6 тормозит Wnt3a-опосредованную стимуляцию гиперпролиферации клеток в зоне поражения хряща, но не нарушает Wnt3a-опосредованное снижение апоптоза [21].

ХС/ГС и белки, способствующие ремоделированию и дегградации СТ

ХС/ГС оказывают модулирующее действие на ферменты группы ММП, участвующих в ремоделировании и дегградации структурных компонентов СТ. Секвенирование транскриптома показало, что под влиянием ММП и других протеиназ внеклеточного матрикса развивается синдром фасеточных суставов, это связано с нарушением баланса активности ММП [22].

С одной стороны, ХС/ГС снижают уровень ММП1, ММП13. Эти ферменты являются коллагеназами, т. е. участвуют в расщеплении коллагена. ММП1 (коллагеназа фибробластов) расщепляет коллаген I, II, III, VII, X типов [23]; ММП2 (коллагеназа 4) играет роль в окислительном стрессе, инициирует первичный врожденный иммунный ответ и активирует провоспалительные пути NF-κB, NFAT, IRF; ММП13 (коллагеназа 3) вовлечена в дегградацию коллагена, фибронектина, тенасцина, аггеркана, фактора роста СТ (СТGF) и в дегградацию хряща в целом [24]. Снижение уровня этих ММП приводит к уменьшению дегградации СТ хряща.

С другой стороны, ХС/ГС повышают уровни ММП3 и ADAMTS1. ММП3 (стромелизин 1) способствует дегградации фибронектина, ламинина, коллагена III, IV, X и IX типов, хондроитина протеогликанов хряща; ADAMTS1 рас-

шепляет протеогликан хряща агрекан в месте прикрепления ХС и является ингибитором ангиогенеза [25].

Анализ транскриптома человека позволил идентифицировать 1080 дифференциально экспрессируемых генов патогенеза ОА. В частности, найдены гены, участвующие в сигнальном пути Wnt (*USP46*, *CPVL*, *FKBP5*, *FOSL2*, *GADD45B*, *PTGS1* и *ZNF423*). Важно отметить, что экспрессия *ADAMTS1* была снижена в синовиальных оболочках суставов пациентов с ОА [26]. Поэтому активация MMP3 и агреканазы *ADAMTS1* на фоне повышения синтеза компонентов СТ (см. предыдущий раздел) вызывает повышение интенсивности ремоделирования СТ.

Также отметим, что ХС/ГС способствуют снижению уровня хемокина *CCL2* (хемотаксический белок моноцитов, MCP1). Белок *CCL2*, стимулируя хемотаксис моноцитов и базофилов, вовлечен в патогенез заболеваний, характеризующихся наличием моноцитарных инфильтратов (псориаз, РА, ОА, атеросклероз), что приводит к ускорению деградации СТ.

Интересным результатом постгеномных исследований ОА, связанных с активностью хемокинов, является выявление связей между эпигенетикой и патофизиологией ОА. Эпигенетика изучает формы наследования, обусловленные не изменениями последовательности генома, а химическими модификациями генома (прежде всего, метилированием ДНК). Как известно, метилирование ДНК в существенной степени зависит от обеспеченности фолатами и другими витаминами группы В. Возникающее на фоне витаминных дефицитов гипометилирование ДНК ассоциировано с тромбозом болей, формированием врожденных дефектов позвоночника, нарушениями прорезывания зубов и другими врожденными пороками развития СТ [27].

Полногеномный анализ aberrантного метилирования ДНК в 470 870 CpG-локусах генома пациентов с ОА тазобедренного и коленного суставов в возрасте старше 55 лет ($n=108$) позволил идентифицировать 16 816 метилированных CpG-локусов со значимыми различиями между пациентами с ОА и лицами того же возраста без ОА (контроль). Из 16 816 CpG-локусов 84,5% характеризовались гипометилированием [28]. У пациентов с ОА гипометилирование геномной ДНК отмечено, в частности, вблизи генов хемокинов *CCL3L3* (хемокиновый мотив лиганда С-С) и *IL-8* (ИЛ 8) и соответствовало провоспалительному ответу [29]. Абнормальное метилирование геномной ДНК хондроцитов также указывало на гипометилирование при ОА фактора роста соединительной ткани *CTGF* и хемокина *CX3CL1*,

что соответствовало повышению экспрессии *CTGF* и *CX3CL1* [30].

Стандартизация субстанций ХС и их постгеномные эффекты

Степень стандартизации существенно влияет на постгеномные эффекты экзогенных ХС [31–34]. Например, фармакопротеомное исследование трех различных экстрактов ХС на внутриклеточных и внеклеточных протеомах хондроцитов человека показало, что экстракт ХС1 модулировал уровни 27 белков, ХС2 – 4, а ХС3 – 15, большинство из этих белков являлись компонентами внеклеточного матрикса. Из трех протестированных экстрактов хондроитинсульфатов ХС1 вызывал активацию воспалительных и катаболических путей, тогда как экстракты ХС2 и ХС3¹ характеризовались противовоспалительным и анаболическим ответом [31].

Фармацевтическая стандартизация ХС имеет определяющее значение для получения воспроизводимых клинических результатов и повышения безопасности терапии. Так, в метаанализе 8 контролируемых исследований ($n=771$), в которых использовалось внутримышечное введение препарата Хондрогард (ХГ) в комплексной терапии пациентов с ОА (средний возраст $53,6 \pm 6,2$ года), подтверждены статистически значимые ассоциации между применением ХГ и уменьшением боли по визуальной аналоговой шкале – ВАШ (ХГ: $-28,3$ мм, контроль: $-1,6$ мм; $p=0,042$), снижением индексов Лекена (ХГ: $-4,3$, контроль: $-1,4$; $p=0,0349$) и WOMAC (ХГ: $-338,4$ мм, контроль: $-219,8$ мм; $p=0,004$). Частота побочных эффектов значимо не различалась в группах ХГ и контроля [35].

Заключение

В настоящей работе представлен первый этап постгеномных исследований патогенеза ОА, сформирован профиль, включающий 483 исследования, и рассмотрены результаты обобщенного анализа постгеномных исследований патогенеза ОА и фармакопротеомных исследований 36 белков и генов, которые вовлечены в патогенез ОА и одновременно регулируются экзогенными ХС/ГС. Эти белки определяют клеточный ответ на терапию ОА с использованием ХС/ГС. Постгеномные исследования показали, что стандартизированные формы ХС/ГС не только снижают системное воспаление путем ингибирования NF-κB и толл-рецепторов, но и повышают уровень структурных белков СТ, активность сигнальных путей ростовых факторов хряща и модулируют уровень белков ремоделирования/деградации хряща, синовиальной ткани и других видов СТ.

¹Фармацевтически стандартизированная субстанция производства Биоиберики, С.А.У. (Испания).

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Rudd KE, Johnson SC, Agesa KM, et al. Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990–2017: analysis for the Global Burden of Disease Study. *Lancet*. 2020 Jan 18;395(10219):200–11. doi: 10.1016/S0140-6736(19)32989-7.
- Torshin IYu. Bioinformatics in the post-genomic era: physiology and medicine. New York: Nova Biomedical Books; 2007.
- Rockel JS, Kapoor M. The Metabolome and Osteoarthritis: Possible Contributions to Symptoms and Pathology. *Metabolites*. 2018 Dec 13;8(4):92. doi: 10.3390/metabo8040092.
- Pan X, Huang L, Chen J, et al. Analysis of synovial fluid in knee joint of osteoarthritis: 5 proteome patterns of joint inflammation based on matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry. *Int Orthop*. 2012 Jan;36(1):57–64. doi: 10.1007/s00264-011-1258-y. Epub 2011 Apr 21.
- Woetzel D, Huber R, Kupfer P, et al. Identification of rheumatoid arthritis and osteoarthritis patients by transcriptome-based rule set generation. *Arthritis Res Ther*. 2014 Apr 1;16(2):R84. doi: 10.1186/ar4526.
- Алексеева ЛИ. Обновление клинических рекомендаций по лечению больных

- остеоартритом 2019 года. Русский медицинский журнал. 2019;(4):2-6.
- [Aleksieva LI. Update of clinical guidelines for the treatment of patients with osteoarthritis in 2019. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2019;(4):2-6. (In Russ.)].
7. Лила АМ, Громова ОА, Торшин ИЮ и др. Молекулярные эффекты хондрогарда при остеоартрите и грыжах межпозвоночного диска. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2017;9(3):88-97. [Lila AM, Gromova OA, Torshin IYu, et al. Molecular effects of chondroguard in osteoarthritis and herniated discs. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2017;9(3):88-97. (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2017-3-88-97
8. Громова ОА, Торшин ИЮ, Лила АМ, Громов АН. Молекулярные механизмы глюкозамина сульфата при лечении дегенеративно-дистрофических заболеваний суставов и позвоночника: результаты протеомного анализа. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2018;10(2):38-44. [Gromova OA, Torshin IYu, Lila AM, Gromov AN. Molecular mechanisms of action of glucosamine sulfate in the treatment of degenerative-dystrophic diseases of the joints and spine: results of proteomic analysis. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2018;10(2):38-44. (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2018-2-38-44.
9. Torshin IYu, Rudakov KV. On the theoretical basis of the metric analysis of poorly formalized problems of recognition and classification. *Pattern Recognition and Image Analysis (Advances in Mathematical Theory and Applications)*. 2015;25(4):577-87.
10. Torshin IY, Rudakov KV. Combinatorial analysis of the solvability properties of the problems of recognition and completeness of algorithmic models. Part 1: Factorization approach. *Pattern Recognition and Image Analysis (Advances in Mathematical Theory and Applications)*. 2017;27:16-28.
11. Torshin IY, Rudakov KV. On the Procedures of Generation of Numerical Features Over Partitions of Sets of Objects in the Problem of Predicting Numerical Target Variables. *Pattern Recognition and Image Analysis (Advances in Mathematical Theory and Applications)*. 2019;29(4):654-67.
12. Karlsson C, Dehne T, Lindahl A, et al. Genome-wide expression profiling reveals new candidate genes associated with osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2010 Apr;18(4):581-92. doi: 10.1016/j.joca.2009.12.002. Epub 2010 Jan 4.
13. Chen FH, Thomas AO, Hecht JT, et al. Cartilage oligomeric matrix protein/thrombospondin 5 supports chondrocyte attachment through interaction with integrins. *J Biol Chem*. 2005 Sep 23;280(38):32655-61. doi: 10.1074/jbc.M504778200. Epub 2005 Jul 28.
14. Koelling S, Clauditz TS, Kaste M, Miosge N. Cartilage oligomeric matrix protein is involved in human limb development and in the pathogenesis of osteoarthritis. *Arthritis Res Ther*. 2006;8(3):R56. doi: 10.1186/ar1922. Epub 2006 Mar 15.
15. Styrkarsdottir U, Helgason H, Sigurdsson A, et al. Whole-genome sequencing identifies rare genotypes in COMP and CHADL associated with high risk of hip osteoarthritis. *Nat Genet*. 2017 May;49(5):801-5. doi: 10.1038/ng.3816. Epub 2017 Mar 20.
16. Zhou J, Li W, Kamei H, Duan C. Duplication of the IGFBP-2 gene in teleost fish: protein structure and functionality conservation and gene expression divergence. *PLoS One*. 2008;3(12):e3926. doi: 10.1371/journal.pone.0003926. Epub 2008 Dec 12.
17. Ingermann AR, Yang YF, Han J, et al. Identification of a novel cell death receptor mediating IGFBP-3-induced anti-tumor effects in breast and prostate cancer. *J Biol Chem*. 2010 Sep 24;285(39):30233-46. doi: 10.1074/jbc.M110.122226. Epub 2010 Mar 30.
18. Akaogi K, Okabe Y, Funahashi K, et al. Cell adhesion activity of a 30-kDa major secreted protein from human bladder carcinoma cells. *Biochem Biophys Res Commun*. 1994 Feb 15;198(3):1046-53. doi: 10.1006/bbrc.1994.1149.
19. Nakanishi T, Nishida T, Shimo T, et al. Effects of CTGF/Hcs24, a product of a hypertrophic chondrocyte-specific gene, on the proliferation and differentiation of chondrocytes in culture. *Endocrinology*. 2000 Jan;141(1):264-73. doi: 10.1210/endo.141.1.7267.
20. Skonier J, Bennett K, Rothwell V, et al. Beta ig-h3: a transforming growth factor-beta-responsive gene encoding a secreted protein that inhibits cell attachment in vitro and suppresses the growth of CHO cells in nude mice. *DNA Cell Biol*. 1994 Jun;13(6):571-84. doi: 10.1089/dna.1994.13.571.
21. Willis CM, Klüppel M. Inhibition by chondroitin sulfate E can specify functional Wnt/ β -catenin signaling thresholds in NIH3T3 fibroblasts. *J Biol Chem*. 2012 Oct 26;287(44):37042-56. doi: 10.1074/jbc.M112.391490. Epub 2012 Aug 22.
22. Chen C, Xu G, Sun Y, Cui Z. Transcriptome sequencing reveals dynamic changes in matrix metalloproteinases in facet joint osteoarthritis. *Exp Ther Med*. 2020 Apr;19(4):2475-82. doi: 10.3892/etm.2020.8488. Epub 2020 Feb 4.
23. Springman EB, Angleton EL, Birkedal-Hansen H, van Wart HE. Multiple modes of activation of latent human fibroblast collagenase: evidence for the role of a Cys73 active-site zinc complex in latency and a «cysteine switch» mechanism for activation. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1990 Jan;87(1):364-8. doi: 10.1073/pnas.87.1.364.
24. Kennedy AM, Inada M, Krane SM, et al. MMP13 mutation causes spondyloepimetaphyseal dysplasia, Missouri type (SEMD(MO)). *J Clin Invest*. 2005 Oct;115(10):2832-42. doi: 10.1172/JCI22900.
25. Vazquez F, Hastings G, Ortega MA, et al. METH-1, a human ortholog of ADAMTS-1, and METH-2 are members of a new family of proteins with angio-inhibitory activity. *J Biol Chem*. 1999 Aug 13;274(33):23349-57. doi: 10.1074/jbc.274.33.23349.
26. Zhang X, Bu Y, Zhu B, et al. Global transcriptome analysis to identify critical genes involved in the pathology of osteoarthritis. *Bone Joint Res*. 2018 May 5;7(4):298-307. doi: 10.1302/2046-3758.74.BJR-2017-0245.R1. eCollection 2018 Apr.
28. Lin X, Li L, Liu X, et al. Genome-wide analysis of aberrant methylation of enhancer DNA in human osteoarthritis. *BMC Med Genomics*. 2020 Jan 3;13(1):1. doi: 10.1186/s12920-019-0646-9.
29. Yang J, Wang N. Genome-wide expression and methylation profiles reveal candidate genes and biological processes underlying synovial inflammatory tissue of patients with osteoarthritis. *Int J Rheum Dis*. 2015 Sep;18(7):783-90. doi: 10.1111/1756-185X.12643. Epub 2015 Jul 14.
30. Zhao L, Wang Q, Zhang C, Huang C. Genome-wide DNA methylation analysis of articular chondrocytes identifies TRAF1, CTGF, and CX3CL1 genes as hypomethylated in osteoarthritis. *Clin Rheumatol*. 2017 Oct;36(10):2335-42. doi: 10.1007/s10067-017-3667-9. Epub 2017 May 3.
31. Calamia V, Fernandez-Puente P, Mateos J, et al. Pharmacoproteomic study of three different chondroitin sulfate compounds on intracellular and extracellular human chondrocyte proteomes. *Mol Cell Proteomics*. 2012 Jun;11(6):M111.013417. doi: 10.1074/mcp.M111.013417. Epub 2011 Dec 27.
32. Calamia V, Mateos J, Fernandez-Puente P, et al. A pharmacoproteomic study confirms the synergistic effect of chondroitin sulfate and glucosamine. *Sci Rep*. 2014 Jun 10;4:5069. doi: 10.1038/srep05069.
33. Blanco FJ, Camacho-Encina M, Gonzalez-Rodriguez L, et al. Predictive modeling of therapeutic response to chondroitin sulfate/glucosamine hydrochloride in knee osteoarthritis. *Ther Adv Chronic Dis*. 2019 Aug 24;10:2040622319870013. doi: 10.1177/2040622319870013. eCollection 2019.
34. Calamia V, Lourido L, Fernandez-Puente P, et al. Secretome analysis of chondroitin sulfate-treated chondrocytes reveals anti-angiogenic, anti-inflammatory and anticatabolic properties. *Arthritis Res Ther*. 2012 Oct 2;14(5):R202. doi: 10.1186/ar4040.
35. Торшин ИЮ, Лила АМ, Наумов АВ и др. Метаанализ клинических исследований эффективности лечения остеоартрита препаратом Хондрогард. Фармакоэкономика и Фармакоэпидемиология. 2020;13(4):18-29. [Torshin IYu, Lila AM, Naumov AV, et al. Meta-analysis of clinical studies of the effectiveness of treatment of osteoarthritis with Chondroguard. *Pharmacoeconomics. Sovremennaya Farmakoekonomika i Farmakoepidemiologiya*. 2020;13(4):18-29. (In Russ.)].

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
9.12.2020/26.01.2021/29.01.2021

Заявление о конфликте интересов / Conflict of Interest Statement

Работа выполнена по гранту Российского фонда фундаментальных исследований № 19-07-00356

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 under Russian Foundation for Basic Research Grants No 19-07-00356.

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.

Громова О.А. <https://orcid.org/0000-0002-7663-710X>
Торшин И.Ю. <https://orcid.org/0000-0002-2659-7998>
Лиля А.М. <https://orcid.org/0000-0002-6068-3080>
Алексеева Л.И. <https://orcid.org/0000-0001-7017-0898>
Таскина Е.А. <https://orcid.org/0000-0001-8218-3223>